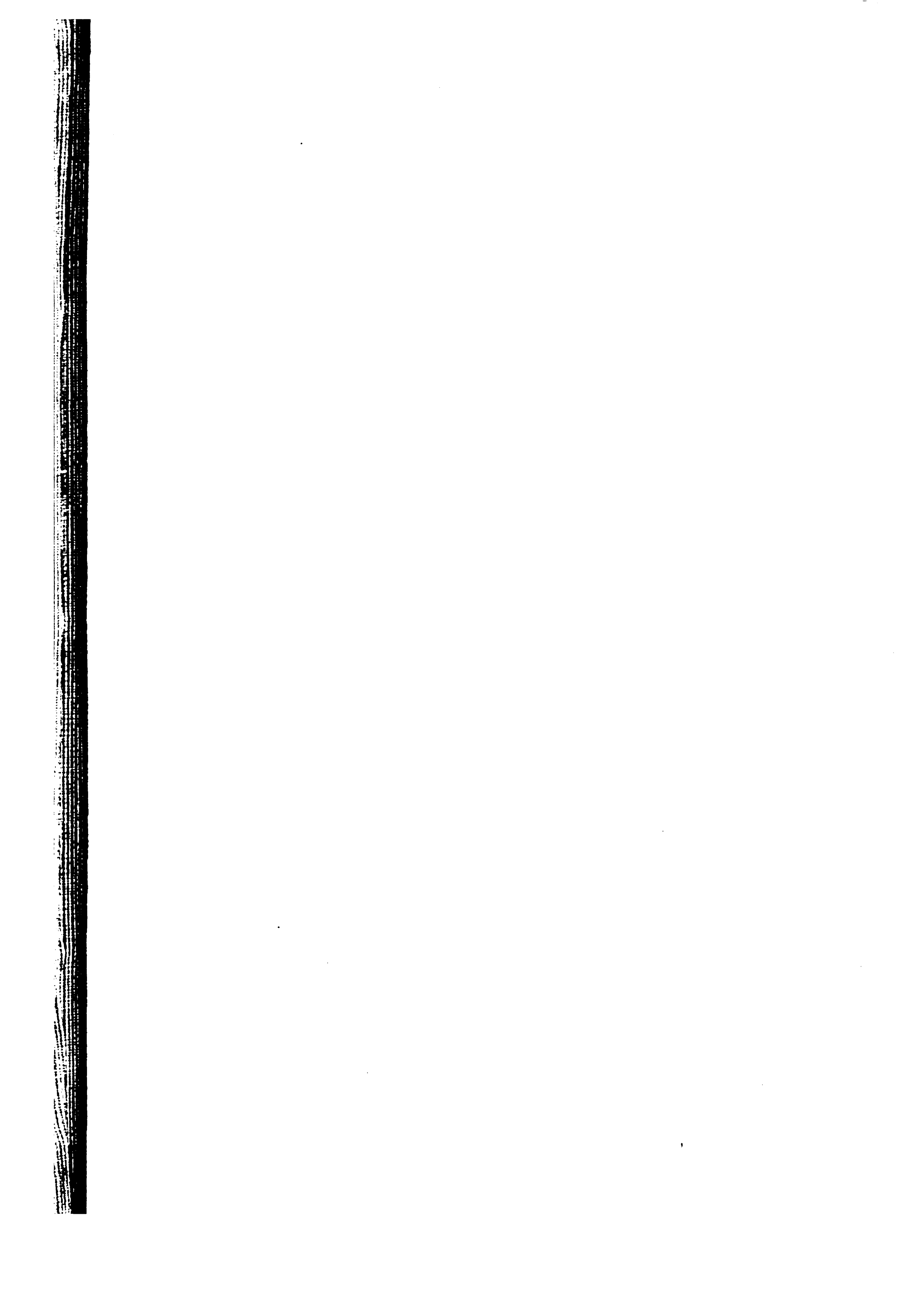
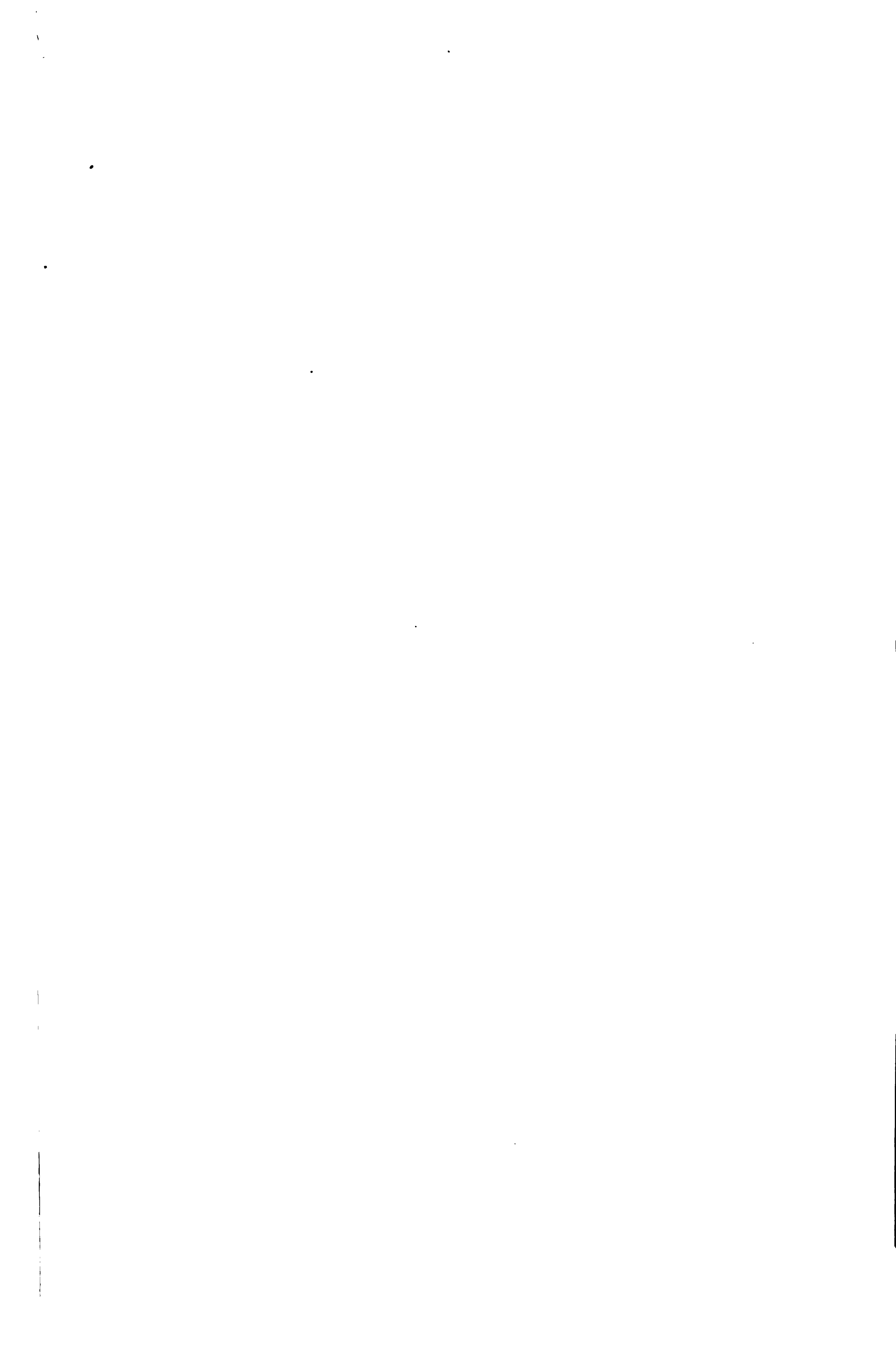
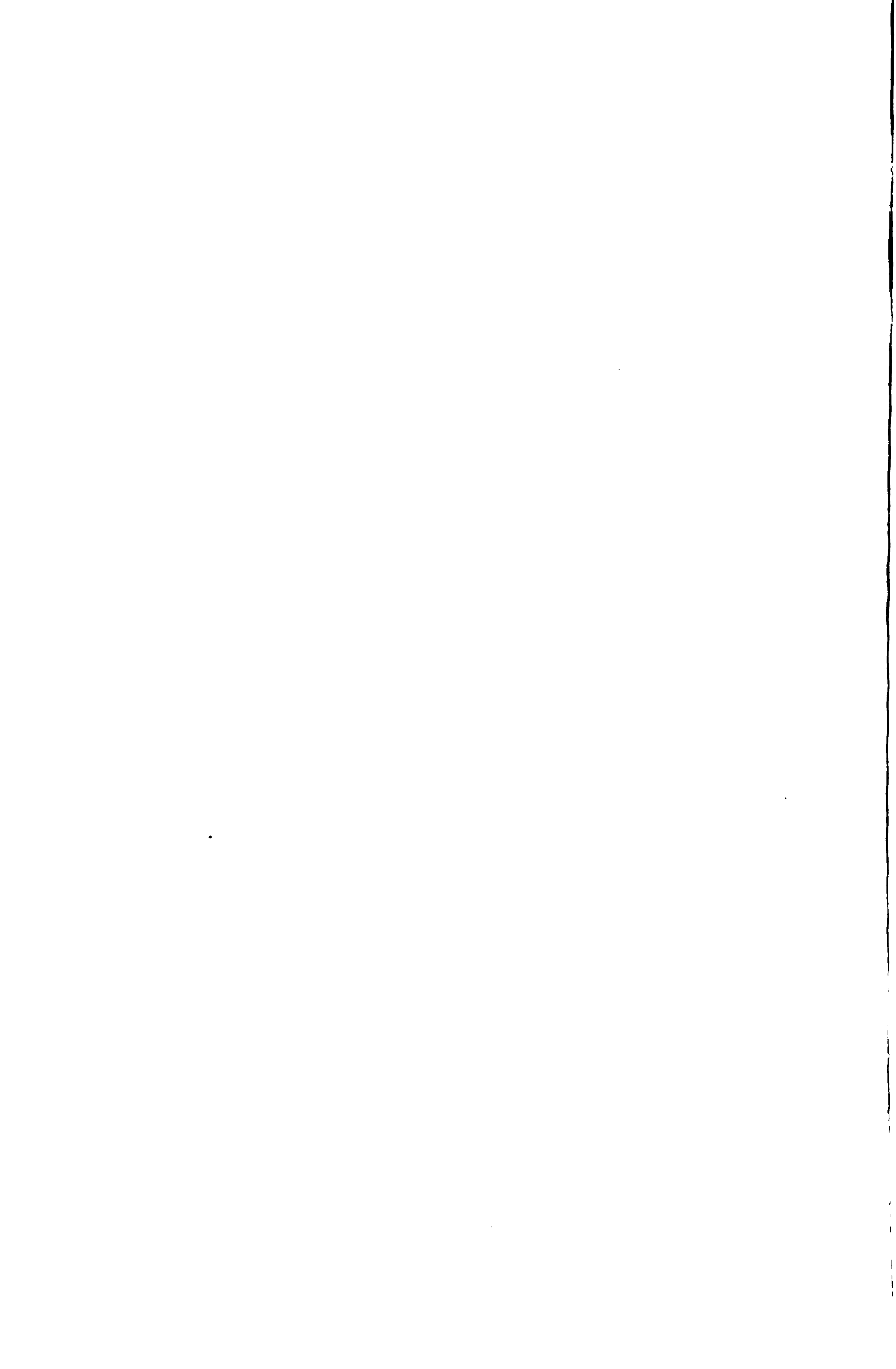

UC-NRLF
B 2 915 075


SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
FIAT LVX
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS









MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

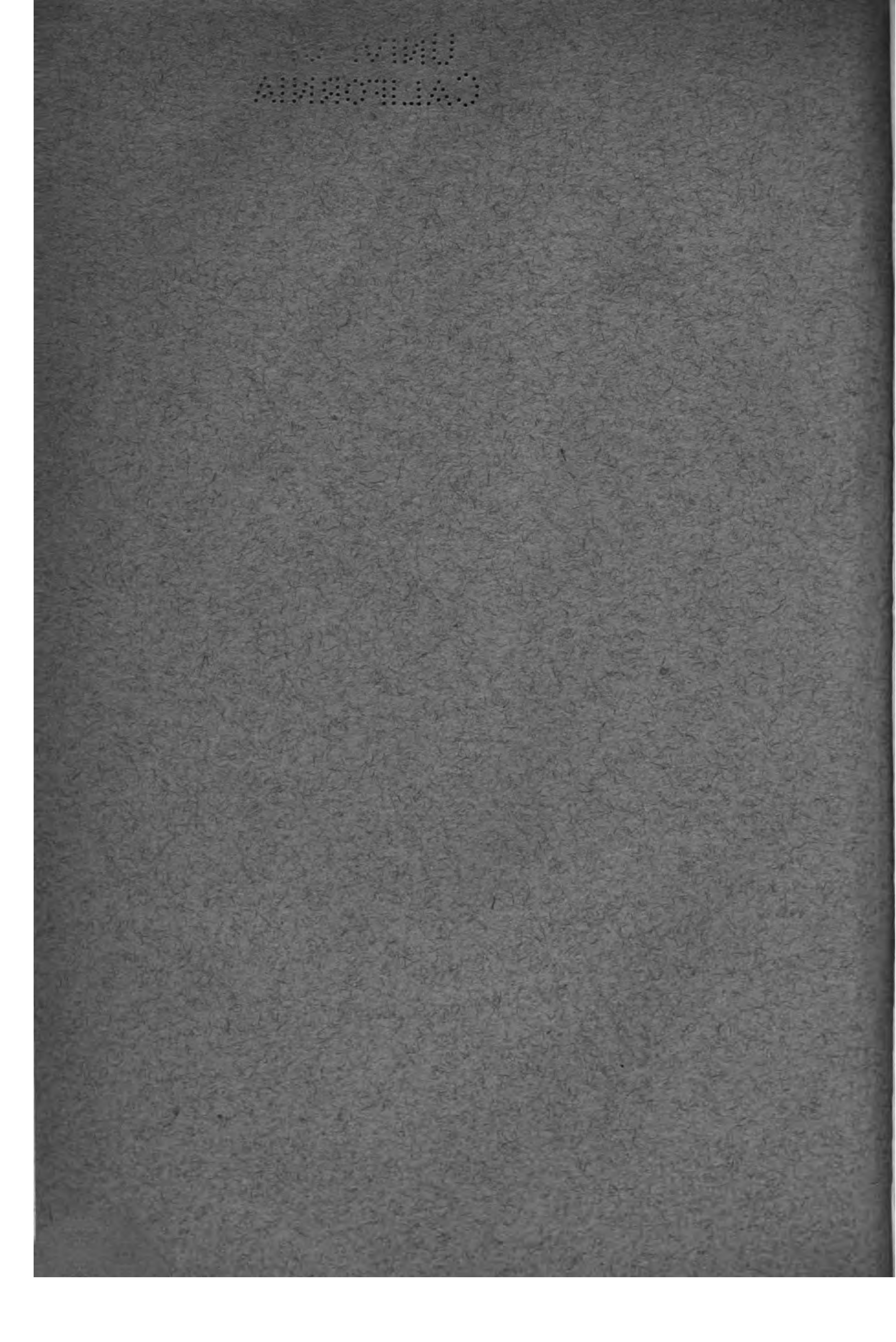
KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

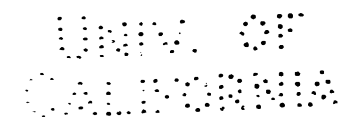
FUKUOKA, JAPAN.

BAND VII.

1923.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.





MITTEILUNGEN

AUS DER

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT

DER

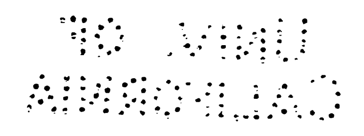
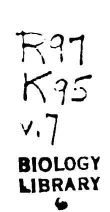
KAISERLICHEN KYUSHU-UNIVERSITÄT.

FUKUOKA, JAPAN.

BAND VII.

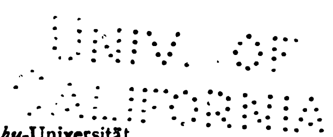
1923.

VERLAG VON DER UNIVERSITÄT.

INHALT.

Band VII.



Aus der I. Chirurg. Klinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Experimentelle Studien über das Resorptionsvermögen der Gallenblase.

von

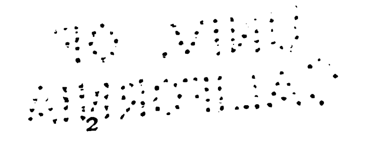
Dr. med. **Hitoo Iwanaga,**

Assistent der Klinik.
(Hierzu Tafel I.)

(*Eingegangen am 2. März 1922*)

Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase gehört nach wie vor zu einem der am wenigsten aufgeklärten Gebiete der Physiologie. Einige Physiologen, wie z. B. Schröder glauben, dass sie lediglich zur Produktion von Schleim diene, andere, wie Luciani nehmen an, dass sie ein Stromregulator für den Gallenabfluss sei. Billard und Gavallie teilten auf Grund eingehender Versuche in mehreren Arbeiten mit, dass die zähflüssige Blasengalle sich mit der dünnflüssigen Lebergalle vermische und dadurch eine Verlangsamung des Gallenstromes, welcher anderenfalls, bei Unterbindung der Gallenblase, bedeutend rascher in den Darm ergossen wird, bewirkt werde. Robson hält die Gallenblase für ein Reservoir zur Aufspeicherung der Galle und zur Vermischung mit Schleim zwecks Unschädlichmachung der Galle für die Darmschleimhaut. Kehr glaubt dagegen, dass die Gallenblase ein einfaches Reservoir darstelle, welches die Galle, die nicht sofort in den Darm fliesst, aufspeichere.

Während genannte Autoren den Hauptwert der Gallenblase in ihrer mechanischen Wirkung als Stromregulator suchen, nimmt Hohlweg an, dass ihre eigentliche Funktion in einer Eindickung der Galle zwecks erhöhter chemischer Wirksamkeit bestehe, und zweifellos ist hier die Tatsache des vermehrten Gehaltes an festen Bestandteilen der Blasengalle von einer gewissen Bedeutung. Nach Hammarsten ist der Gehalt der Blasengalle an festen Substanzen



ca. 8 mal so gross als derjenige der Lebergalle. Toida fand genau dasselbe Verhältnis bei Japanern.

Die Lebergalle ist dünnflüssig, durchsichtig und von orangegelber Farbe, während die Blasengalle dunkelbräunlich, dickzähe und schwach durchsichtig ist. Diese Eigentümlichkeit der Blasengalle gegenüber der Lebergalle ist nicht nur auf die Beimengung des Blasenschleimes, sondern auch auf die Aufsaugung des wässerigen Bestandteiles der Blasengalle zurückzuführen.

Die Chirurgen, welcher bei jeder Cholelithiasis als Operationsart die Cholecystektomie ausführen, halten die Gallenblase als Reservoir jedenfalls für entbehrlich. Harvey sagt, dass beim Kulturmenschen die Gallenblase wegen der häufigen Mahlzeiten als Reservoir überflüssig sei und daher in geeigneten Fällen möglichst frühzeitig zu entfernen sei. Auch Hutchinson sieht die Gallenblase als ein minderwertiges Organ an, er hält sie für zu klein um als Gallenreservoir und zu schwach um irgendeinen nennenswerten Einfluss auf die Austreibung der Galle auszuüben. Dieser Annahme kann ich mich nicht anschliessen. Denn wenn auch die Kapazität der Gallenblase mit ca. 30-50 ccm, also kaum einem Zwanzigstel oder Dreissigstel der täglichen Gallenausscheidung, eine geringe ist, so können wir nicht die Gallenblase, etwa weil sie eine gewisse Fähigkeit hat etwas zu resorbieren, in jeder Hinsicht als ein reines Reservoir ansehen. Wie bereits erwähnt nimmt die Menge der Galle je nach der Länge des Verweilens in der Gallenblase durch Resorption der wässerigen Bestandteile mehr oder weniger ab. Die Untersuchungen von Rout und Mc. Master an Hunden haben gelehrt, dass der Pigmentgehalt der 24 Stunden in der Blase aufgespeicherten Galle 6.4–7.1 mal und der nach blossem Durchströmen der Gallenblase entnommenen Galle 3.3–4.8 mal so hoch ist als der der Lebergalle. Daraus lässt sich schliessen, dass der Gallenblase ein aufspeichernder Dienst zukommt, dass in ihr die Galle während des Fastens durch Resorption des Wassers eingedickt wird um im Bedarfsfalle als hochkonzentrierter, wirksamer Verdauungssaft ausgeschieden zu werden.

Um nun festzustellen, inwieweit die flüssigen Bestandteile in der Gallenblase resorbiert werden, welchen Einfluss die Entzündung (Cholecystitis) auf diesen Resorptionsvorgang ausübt, ferner ob irgendwelche Beziehung zwischen der Resorption der Gallenblase

und der Entstehung der Gallensteine bestehe, habe ich auf Anregung von Herrn Prof. Dr. Miyake die nachfolgenden Untersuchungen an Hunden und Kaninchen ausgeführt. Bevor ich nun aber auf die Ergebnisse meiner eigenen Untersuchungen eingehe, möchte ich zuerst in Kürze über die Literatur über die Resorption in den Gallenwegen referieren.

Tobias fand, dass nach Unterbindung des Ductus cysticus, Choledochus und Thoracicus in die Gallenwege eingeführtes Ferrocyannatrium, Strychnin und Atropin von der Gallengangsschleimhaut ohne weiteres absorbiert wurden, während das bei Jodnatrium, Gallensäure und-pigment nicht der Fall war. Die Versuche von Wertheimer und Lepage bei denen eine Indigoschwefelsäurelösung unter 30 cm Druck in die Gallengänge eines narkotisierten Hundes eingespritzt und gleichzeitig der Harn mit Hilfe eines Harnleiters und die Lymphe aus dem Brustgange mittels Kanülen aufgesammelt wurden, ergaben, dass der blaue Farbstoff früher und in grösserer Menge im Harn zum Vorschein kam, als in der Brustganglymphe. Daraus zogen die Versuchsansteller den Schluss, dass die Blutgefässe bei der Resorption des Farbstoffes die Hauptrolle spielen müssten. Billard und Cavallie wiesen an Hunden nach, dass die Gallenblase Wasser und Salze resorbiert und zwar das erstere nur langsam, die letzteren viel schneller.

Da die genannten Arbeiten mir im Original leider nicht zugänglich waren, kann ich mich auf eine eingehende Auseinandersetzung nicht einlassen. Jedenfalls werden bei diesen Versuchen, abgesehen von denen von Billard und Cavallie, die sich nicht auf die Gallenblase selbst beschränken, sondern mit dem ganzen Gallenwegsystem rechnen, die intrahepatischen Gallengänge bei dem Resorptionsvorgange die Hauptrolle spielen, wie das auch bei dem hepatogenen Ikterus der Fall ist. Zum Unterschied von diesen Versuchen stellte ich die Resorptionsversuche nur an der Gallenblase an. Als Versuchstiere dienten Hunde und Kaninchen. Die Hunde wurden in der Morphium-Aether Narkose, die Kaninchen ohne Narkose, nachdem das Operationsterrain abrasiert und mit Jodtinctur desinfiziert worden war, in der Mittellinie laparotomiert. Zuerst wurde dann die Verschliessung des Ductus cysticus durch Seidenligatur vorgenommen, alsdann folgte die Injektion verschiedener Mittel in die Gallenblase. Besondere Sorgfalt wurde auf die Unterbindung des Ductus cysticus verwendet und zwar wurde,

um eine Schädigung der Blutgefässe, Lymphgefässe und Nerven möglichst zu vermeiden, die Ligatur des Ductus cysticus mittels einer mit dünnstem Seidenfaden durchzogenen, feinen, stark gekrümmten Nadel unter grösster Sorgfalt subserös durchgeführt, was aber nicht immer einwandsfrei gelingt. Vor der Injektion der Probelösung muss der Inhalt der Gallenblase durch Punktion bis zur Austrocknung entleert und dann mit physiologischer Kochsalzlösung mehrmals ausgespült werden und zwar so lange, bis die Flüssigkeit klar ausfliesst. Nachdem die Einspritzung beendet ist, wird die Nadel schnell herausgezogen und gleichzeitig wird die Stichöffnung durch die subserös angelegte Tabaksbeutelnaht verschlossen. Auf diese Weise kann man die Lösung ohne Verlust in die Blase einführen. Die Ausspülung der Blasenschleimhaut muss man mit aller Vorsicht ausführen, da selbst die geringste Menge der zurückgebliebenen Galle die Resorption verzögern kann und im andern Falle, wenn die Mukosa durch zu häufige Ausspülung gereizt wird, eine Beförderung der Resorption bewirkt werden könnte. Um dieser Gefahr zu begegnen benützte ich zur Ausspülung ein stumpfes Glasröhrchen.

Ein einheitliches Bild der Versuchsmethoden an dieser Stelle zu geben ist nicht möglich, weil mit den in jeder Versuchsreihe veränderten Bedingungen auch die Methodik wechselt. Daher habe ich es vorgezogen die Technik der Versuche in den betreffenden Abschnitten zu behandeln.

I. Resorptionsversuche mit Farbstoff- und Jodkalilösung.

Zu diesen Versuchen wurde die Tiere in der Rückenlage fixiert und vor der Injektion der Nelaton'sche Gummikatheter in die Harnblase eingeführt, um damit das resorbierte Mittel im Harn nachzuweisen. Bequemlichkeitshalber wurden von Hunden weibliche und von Kaninchen männliche Tiere ausgewählt, weil bei diesen sich der Katheter am leichtesten einführen lässt.

a. Versuch mit Phenolsulphonphtalein.

Zur Verwendung kam Sankyo's Präparat, das ein 0.6% iges

schwach alkalisches Phenolsulphonphtalein enthält. Diese Farbstofflösung wurde an Kaninchen in einer Menge von 0.5 ccm und an Hunde 0.5-1.0 ccm, mit oder ohne Verdünnung, in die Gallenblase eingespritzt. Nach Rowntree und Geraghty wird das Phenolsulphonphtalein im Blute ohne jegliche Veränderung und fast vollständig mit dem Harn ausgeschieden. Daher habe ich die im Harn ausgeschiedene Farbstoffmenge quantitativ bestimmt. Als Kontrolle injizierte ich den Tieren die entsprechende Menge Phenolsulphonphtalein bei Kaninchen in die Ohrvene, bei Hunden in die Vena hypogastrica inferior oder in die Bauchhöhle und bestimmte auch hier die Menge des im Harn ausgeschiedenen Farbstoffes.

Die Untersuchung des Harns geschah so, dass zuerst der Zeitpunkt von der Einspritzung bis zum Eintritt der ersten Farbenreaktion im Harn notiert wird, alsdann genau halb- oder einstündlich je nach der Menge des ausgeschiedenen Farbstoffes. Gegen Ende der Versuche wird nicht nur der Inhalt der Harnblase, sondern auch der Restfarbstoff durch 3 malige Spülung mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich angesammelt. Die Spülflüssigkeit wird quantitativ samt dem Harn mittels des Hellige'schen Kolorimeters nach Autenrieth und Funk bestimmt. Im Gegensatz zu den bisherigen Autoren untersuchte ich den Harn nicht einstündlich, sondern halbstündlich, um einerseits den Verlauf der Resorption der Gallenblase näher kennen zu lernen, andererseits die Aufsaugung der Farbstofflösung in der Harnblase, die Bucco experimentell festgestellt hatte, möglichst zu reduzieren.

Da ein Tropfen der in der Ampulle befindlichen Phenolsulphonphtaleinlösung bei der Farbengleichung eine einer 0.5% igen Lösung analoge Farbenstärke zeigt, so muss man zur Injektion eine genau geaichte Spritze benützen und ohne Verlust injizieren. Es kam für meine Versuche eine genau geaichte, 1 ccm fassende Spritze mit Glasnadel, die vorher auf's Genaueste auf kalorimetrischem Wege kontrolliert worden war, zur Verwendung. Meine Spritze fasst 1 ccm einer 65 % igen Phenolsulphonphtaleinlösung.

Die Ergebnisse der Versuche finden sich in der folgenden Tabelle I. zusammengestellt.

Es vergeht einige Zeit bevor das in die Gallenblase eingeführte Phenolsulphophtalein im Harn ausgeschieden wird. Diese latente Periode betrug durchschnittlich 20 Minuten, im Minimum 15

Tabelle I.

No. Art. u. Körpergewicht d. Tiere	Injektionsstelle	Menge d. Phenolsulphonphtaleins (ccm)	Beginn d. Ausscheidung	Ausscheidungsmenge in %.					Befund d. Gallenblaseninhalts
				1. halbe Stunde	2. „	3. „	4. „	3. Stunde	
1. Kaninchen 1,500.	Gallenblase	0.5	n. 17 Min.	7.3	2.0	1.5	1.2	1.8	
	subkutan	0.5	n. 12 „	30.2	24.0	10.3	5.4	4.5	
	intravenös	0.5	n. 4 „	40.0	19.0	12.5	10.0	6.0	
	intravenös mit Lapar.	0.5	n. 5 „	38.0	20.0	13.5	9.0	4.0	
2. dto. 1,950.	Gallenblase	0.5	n. 18 „	8.0	3.0	1.5	1.0	—	Nach 18 Tag. zu ein. schwarz-rot. Masse eingedickt; Ph.-gehalt: 23 %
	intravenös mit Lapar.	0.5	n. 6 „	35.5	13.9	6.6	4.3	—	
3. dto. 2,140.	Gallenblase	0.5	n. 23 „	6.5	5.0	3.0	1.2	—	
	Intravenös mit Lapar.	0.5	n. 7 „	45.3	23.5	9.0	3.4	3.0	
4. dto. 1,500.	Gallenblase	0.5	n. 21 „	4.3	2.5	2.3	1.2	—	
	intravenös	0.5	n. 9 „	58.5	10.8	6.0	4.0	3.4	
5. dto. 1,690.	Gallenblase	0.5	n. 21 „	5.1	2.0	1.8	0.8	—	Nach 9 Tag. zu ein. bräunlich. klebrig. Masse geformt; Ph.-gehalt: 20 %
	intravenös mit Lapar.	0.5	n. 4 „	48.0	19.0	5.5	3.0	—	
6. Hund 4,100.	Gallenblase	1.0	n. 23 „	3.0	1.5	0.7	0.4	—	Nach 30 Stund. dunkelrötlich, schleimig; Ph.-gehalt: 35 %
7. dto. 4,500.	Gallenblase	1.0	n. 20 „	3.0	2.5	1.4	0.9	—	Nach 40 Stund. schwärzlich rot, schleimig; Ph.-gehalt: 32 %

8.	Gallenblase	1.0	n. 17 "	3 9	2.3	1.5	1.1	—	
dto.	Bauchhöhle {ohne Lapar.	{Ph. 1.0 Aq. 15.0	n. 10 "	15.0	25.5	15.4	14.0	14.5	
4,2CO.	{mit Lapar.	{Ph. 1.0 Aq. 15.0	n. 11 "	17.0	21.0	14.0	13.0	12.7	
9.	Gallenblase	0.5	n. 23 "	5.0	4.1	3.0	1.5	—	
dto.	Bauchhöhle {ohne Lapar.	{Ph. 1.0 Aq. 15.0	n. 10 "	18.0	20.1	14.0	12.0	—	
12.000.	{mit Lapar.	{Ph. 1.0 Aq. 15.0	n. 9 "	21.5	15.4	13.8	11.2	—	
10. dto.	Gallenblase	0.5	n. 32 "	—	—	—	—	—	Nach 4 Tag. schwärzlich braun, teerartig; Ph.-gehalt: 75 %
2,000.	intravenös	0.5	n. 12 "	49.5	13.2	12.5	6.0	—	
11. dto.	Gallenblase	{Ph. 1.0 Aq. 2.0	n. 19 "	7.3	9.2	5 0	2.3	3.7	
10,300.	(intravenös mit Lapar.	1.0	n. 5 "	61.5	12.0	6.5	4.0	—	
12. dto.	Gallenblase	{Ph. 0.5 Aq. 1.0	n. 18 "	7.6	5 4	5 0	3.4	3.8	
4,300.	(intravenös mit Lapar.	0.5	n. 5 "	58.0	10.0	4.4	3.0	—	
13. dto.	Gallenblase	{Ph. 0.5 Aq. 1.0	n. 18 "	7.7	4.6	2.7	2.0	2.2	
2,5CO.	intravenös	0.5	n. 5 "	53.5	18.5	7.7	3.0	3 7	
14. dto.	Gallenblase	{Ph. 0.5 Aq. 1.0	n. 19 "	9.2	6.5	4.6	4.5	—	Nach 7 Tag. dunkelbraun, teerartig; Ph.-gehalt: 18 %
5,300.	intravenös	0.5	n. 10 "	48.6	17.0	9.3	7.7	—	
15. dto. 3,600.	Gallenblase	{Ph. 1 0 Aq. 4.0	n. 25 "	11.7	6.3	5.2	4.6	6.0	Nach 3½ Stund. ganz. Menge: 3.8 ccm. Ph.-gehalt in 1 ccm: 11.5 %

16. dto. 2,100.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {Aq. 4.0	n. 20 „	12.0	8.3	6.9	6.2	10.0	Nach 3¼ Stund. 1.2 ccm. Ph.-gehalt in 1 ccm: 20.1 %
17. dto. 12,600.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {Aq. 4.0	n. 21 „	12.3	10.5	7.7	6.5	8.4	Nach 4 Stund. 2.3 ccm. Ph.-gehalt in 1 ccm: 12 %
18. dto. 2,000.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {Aq. 2.0	n. 15 „	4.0	5.5	4.5	4.2	8.2	Nach 4 Stund. 3.7 ccm. Ph.-gehalt in 1 ccm: 7 %
19. dto. 11,000.	Gallenblase (intravenös mit Lapar.	{Ph. 0.5 {Aq. 9.5	n. 21 „	9.2	4.8	3.5	2.8	—	Nach 2 Tag. bräunlich, schleimig; Ph.-gehalt: 35 %
		0.5	n. 6 „	69.0	12.3	4.6	3.4	—	
20. dto.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {0.9% NaCl-L 4.0	n. 21 „	6.5	7.5	7.0	6.0	5.4	Nach 11 Tag. dunkelbräunlich, teerartig; Ph.-gehalt: 5 %
	Bauchhöhle {ohne Lapar.	{Ph. 1.0 {Aq. 15.0	n. 10 „	19.5	18.0	15.0	10.4	—	
8,100.	{mit Lapar.	{Ph. 1.0 {Aq. 15.0	n. 9 „	21.6	17.4	13.8	11.2	—	
21. dto. 15,300.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {10% NaCl-L. 4.0	n. 22 „	5.5	8.3	6.5	5.0	9.0	
22. dto. 3,700.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {10% NaCl-L. 4.0	n. 22 „	10.7	12.3	9.0	7.2	10.0	Nach 3¼ Stund. 12.6 ccm. Ph.-gehalt in 1 ccm: 2.6 %
23. dto. 3,200.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {10% NaCl-L. 4.0	n. 21 „	4.8	8.4	10.0	7.2	13.2	Nach 4 Stund. 14 ccm. Ph.-gehalt in 1 ccm: 2.5 %
24. dto. 4,100.	Gallenblase	{Ph. 1.0 {1 % Rohrzucker-Lös. 4.0	n. 21 „	5.4	6.5	5.0	4.3	8.0	

Minuten, im Maximum 25 Minuten. Die Menge des ausgeschiedenen Farbstoffes wird von verschiedenen Momenten beeinflusst. Bei den Tieren, denen je 0.5 ccm Phenolsulphonphtalein in die Gallenblase injiziert worden war, war der Farbstoffgehalt des Harns 1½ mal grösser als bei denen, die je 1 ccm erhalten hatten. Die Verdünnung der zu injizierenden Fasbstofflösung übt, wie die nachstehende Tabelle II. zeigt, einen bedeutenden Einfluss auf die Resorption aus. Im allgemeinen lässt sich sagen, dass der Farbstoffgehalt des Harns mit der Verdünnung der injizierten Lösung steigt, indessen sind auch Ausnahmen nicht selten. Bei der dreifachen Verdünnung war der Prozentsatz des in der ersten Stunde ausgeschiedenen Phenolsulphonphtaleins doppelt so gross als bei der Originallösung, von der 5fachen Verdünnung ab war eine weitere Vermehrung nicht zu beobachten.

Tablle II.

Tierart.	Verdünnungsgrad	Zahl d. Versuchs-tiere	Ausscheidungsmenge in Prozenten.					
			1. Stunde			2. Stunde		
			Min.	Max.	Durchschn.	Min.	Max.	Durchschn.
Kaninchen	1	5	6.8	12.0	9.2	2.0	4.2	3.2
Hund	1	4	4.5	9.1	6.8	1.1	4.5	2.6
dto.	3 (Aq. dest.)	4	12.3	16.5	14.4	4.7	9.1	7.4
dto.	5 (Aq. dest.)	4	9.5	22.8	17.7	8.7	14.2	11.5
dto.	5 (10% NaCl-Lös.)	3	13.1	23.0	16.6	11.5	17.4	15.0
dto.	5 (0.9% NaCl-Lös.)	1	—	—	14.0	—	—	13.0
dto.	5 (1% Rohrzucker-Lös.)	1	—	—	11.9	—	—	9.3
dto.	20 (Aq. dest.)	1	—	—	14.0	—	—	6.3

Die Art der Verdünnungsflüssigkeit übt, wie aus der Tabelle ersichtlich, weder auf den Beginn der Aussscheidung noch auf die Menge des in der ersten Stunde ausgeschiedenen Farbstoffes irgend einen merklichen Einfluss aus. Bei näherer Betrachtung ist aber ein wesentlicher Unterschied zwischen den Wirkungen der einzelnen Konzentrationen zu beobachten. Es zeigt sich nämlich, dass bei der hypotonischen Farbstofflösung die

Ausscheidung rasch ansteigt, um innerhalb der ersten halben Stunde ihr Maximum zu erreichen, während sie bei der hypertonischen Lösung ganz allmählich ansteigt und das Maximum erst innerhalb 1—1½ Stunde erreicht. Im weiteren Verlauf sinkt der Phenolsulphonphtalein-Gehalt des Harns in beiden Fällen allmählich ab, doch zieht sich ein besseres Ausscheidungsverhältnis im Falle der hypotonischen Lösung mehr in die Länge als bei der hypertonischen Lösung (Tabelle III.). Diese Erscheinung liesse sich kurz so erklären, dass der in die Gallenblase eingeführte hypertonischen Kochsalzlösung erst durch Osmose von der Gallenblasenwand her so viel Wasser entzogen wird, bis der Blaseninhalt iso- oder hypotonisch wird und alsdann die Resorption am stärksten ist.

Um eine Stütze für diese meine Erklärung zu finden untersuchte ich den Blaseninhalt nach Erledigung der Resorptionsversuche, also 3½ Stunden nach der Injektion. Der Gallenblaseninhalt war dunkelrot verfärbt und in den Fällen, in denen der Farbstoff mit destillierten Wasser verdünnt worden war, war die Menge des Inhaltes, entsprechend der resorbierten Menge, vermindert oder aber durch Beimengung von etwas Schleim vermehrt. In den Fällen der hypertonischen Lösung jedoch war der Inhalt um das 2.5 fache vermehrt, insbesondere waren in den letzteren Fällen Schleimflocken in reichlichem Masse beigemengt. Trotz Entfernung der Schleimflocken war der Inhalt in diesen Fällen immer noch grösser als die injizierte Menge. Daraus geht klar hervor, dass die Resorption erst dann erfolgt, wenn die hypertonische Lösung infolge des osmotischen Druckes durch Entziehung der Gewebssäfte ausgeglichen worden ist.

Tabelle III.

Verdünnungslösung	Durchschnittl. Ausscheidungsmenge in jeder halben Stunde in %						Durchschnittl. Mengenveränderung d. Gallenblaseninhaltes (ccm) (+......Vermehr., —......Verminder.)
	1.	2.	3.	4.	5.	6.	
Aq. dest.	10.0	7.7	6.1	5.4	4.2	3.7	−1.6 (−3.8......+1.2)
10% NaCl-Lös.	7.0	9.5	8.5	6.5	5.5	5.3	+8.3 (+7.0......+9.0)

Beginn und Menge der Ausscheidung des injizierten Mittels

sind grossen individuellen Schwankungen unterworfen, besonders auffallend verhalten sie sich unter pathologischen Verhältnissen. Wird die Schleimhaut der Gallenblase mechanisch oder chemisch gereizt, zum Beispiel durch Spülen mit destilliertem Wasser (Hund No. 17) oder mit 10%iger Kochsalzlösung (Hund No. 22), so erfolgt eine beträchtliche Zunahme der Resorption. Bei dem schlechten Allgemeinzustande des Tieres infolge des operativen Eingriffes oder auch bei irgend einer spontanen Erkrankung tritt alsbald eine bedeutende Verzögerung und Herabsetzung der Resorption ein. Als Beispiel gelte der Hund No. 10. Dieses Tier war schon vor der Operation schwächlich und abgemagert, hatte dünnflüssige, hellgelbe Blasengalle, welche sich von der Lebergalle makroskopisch kaum unterscheiden liess. In diesem Falle setzte die Ausscheidung sehr viel später ein als bei den übrigen Tieren und war die Ausscheidung so gering, dass ihre quantitative Bestimmung nicht möglich war. Die Ursache für diese Störung in der Ausscheidung ist nicht in der Nierenfunktion, sondern in erster Linie in dem Resorptionsverhältnis zu suchen, da bei intravenöser Injektion an demselben Tiere nur eine geringe Störung in der Ausscheidung nachweisbar war.

Bei den Kontrollversuchen, bei denen Phenolsulphonphtaleinlösung intravenös injiziert worden war, waren die Schwankungen in der Ausscheidung in normalen ebenso wie in pathologischen Verhältnissen denen der Resorptionsversuche völlig identisch. Wurde die intravenöse Injektion innerhalb drei Tagen nach Beendigung des Resorptionsversuches, zu einer Zeit, in der die Tiere (Kaninchen No. 1,2 und Hund No. 14) sich noch nicht gänzlich erholt hatten, vorgenommen, so trat eine bedeutende Erniedrigung in der Ausscheidungsmenge ein. Daraus ist zu ersehen, dass derartige Schwankungen nicht nur auf die Verhältnisse der Resorption, sondern auch auf Veränderungen der Nierenfunktion zurückzuführen sind.

Der Zeitpunkt des positiven Ausfalles der Reaktion und die im Harn ausgeschiedene Menge des Farbstoffes ist abhängig erstens von der Resorption durch die Gallenblase und zweitens von der Nierenfunktion. Es geben daher die bisher gewonnenen Zahlen nicht den tatsächlichen Wert der Gallenblasenresorption wieder. In Analogie zu dem Resultate des nächst zu erwähnenden Versuches muss der Wert für die absolute Menge und den

Z itpunkt des Beginns der Reaktion bedeutend günstiger ausfallen, als in den Tabellen angegeben ist. Wir können dieses Verhalten auch in der folgenden Weise prüfen, wenn auch zugegeben werden muss, dass auch auf diese Weise nur eine Uebersicht über den wahren Resorptionswert erhältlich ist. Um unter Ausschaltung der Gallenblasenresorption die Ausscheidungsverhältnisse zu studieren, habe ich in dem nächsten Versuche 0.5 bezw. 1 ccm Phenolsulphonphtaleinlösung bei Kaninchen in die Ohrvene und bei Hunden in die Vena hypogastrica inf. injiziert. Die Ergebnisse zeigt die nachstehende Tabelle.

Tablle IV.

Tierarten	Zahl d. Versuchstiere	Beginn d. Ausscheidung	Ausscheidungsmenge in Prozenten		
			1. Stunde	2. Stunde	
				Prozentsatz gegenüber d. Injiz. Menge.	Prozentsatz gegenüber d. im Blut befind. Menge.
Kaninchen	6	n. 6 Minut.	55.0	15.0	33.3
Hund	5	n. 6 „	72.0	10.7	35.7

Aus diesen Werten können wir den Beginn der Resorption und die in der ersten Stunde resorbierte Menge einfach berechnen. Von der zweiten Stunde an wird die Berechnung etwas kompliziert, doch kann die Resorptionsmenge mit Hilfe der nachstehenden Formel leicht berechnet werden. In der Formel bedeuten:

X = durch die Gallenblase in der zweiten Stunde resorbierte Farbstoffmenge.

A = Farbstoffmenge, die im Verlauf der ersten Stunde resorbiert, aber nicht ausgeschieden wurde.

B = die aus dem Blute in der zweiten Stunde ausgeschiedene Menge; Prozentsatz gegenüber der im Blute befindlichen Menge.

C = die im Harne in der zweiten Stunde ausgeschiedene Menge; Prozentsatz gegenüber der in die Gallenblase injizierten Menge.

$$(X+A)\frac{B}{100}=C \qquad X=\frac{100C}{B}-A$$

Da A, B und C schon aus Tabelle II. und IV. bekannt sind, so lässt sich aus der gegebenen Formel leicht die gesuchte, in der zweiten Stunde resorbierte Menge berechnen.

Tabelle V.

Wahrer Wert der Gallenblasenresorption.

Tierart.	Verdünnung	Beginn der Resorption.	Resorptionsmenge in Prozenten.	
			I. Stunde	II. Stunde
Kaninchen	1 fach	n. 14 Minut.	16.7	2.1
Hund	dto.	n. 15 „	9.5	4.7
dto.	3 fach (Aq. dest.)	n. 13 „	20.0	15.0
dto.	5 fach (Aq. dest.)	n. 14 „	25.0	25.0
dto.	5 fach (10 % NaCl-Lsg.)	n. 16 „	23.0	35.6

Wie aus dieser Tabelle ersichtlich erfolgt die Resorption des Phenolsulphonphtalein in der Gallenblase bereits 13—16 Minuten post injectionem in nachweisbaren Mengen. Die resorbierte Menge ist selbstverständlich höher als die Ausscheidung und zwar werden in der ersten Stunde 9.5—25 % des injizierten Farbstoffes aufgesogen. Zeitlich auch stehen Aufsaugung und Ausscheidung in fast demselben Verhältnis; während das Maximum der Resorption im Falle der Injektion der unverdünnten Lösung auf die erste Stunde entfällt und von der zweiten an auffallend abnimmt, ist bei Injektion der verdünnten Lösung die resorbierte Menge in der zweiten Stunde bedeutend vermehrt und zwar fällt das Maximum der Resorption bei der Verdünnung mit 10 % iger Kochsalzlösung auf die zweite Stunde.

Bei diesen Versuchen muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass die Narkose und die Laparotomie auf die Resorption, wegen der ansehnlichen Herabsetzung des Blutdruckes, nicht ohne Einfluss sind. Clairmont und Haberer bereits wiesen nach, dass die einfache Laparotomie auf die Resorptionstätigkeit des Bauchfelles in geringem Umfange herabsetzend wirkt. Um diesen Einfluss nachzuprüfen stellte ich die nachfolgenden Versuche an. Um eine möglichst gleichmässige Ausbreitung des Mittels in der Bauchhöhle zu erreichen, wurde das 20 fach mit Wasser verdünnte Phnolsulphonphtalein den Versuchstieren intraperitoneal eingespritzt. Dabei führte ich einen 2—3cm langen Haut-und Fasciaschnitt direkt unterhalb des Nabels aus und legte, ohne es zu verletzen, das Peritoneum frei. Alsdann

erfolgte die Injektion deutlich sichtbar und ohne, dass die Gedärme mit der Nadel verletzt wurden. Der im Harn ausgeschiedene Farbstoff würde nach der erwähnten Methode quantitativ bestimmt. Im Verlauf von einigen Tagen erfolgte die Relaparotomie und wurde wieder der nämliche Versuch, d.h, die Einführung der verdünnten Farbstofflösung und die quantitative Bestimmung der im Harn ausgeschiedenen Menge ausgeführt.

Nun könnte der Einwand erhoben werden, dass der Unterschied der Ausscheidung im Harne gegenüber dem nicht operierten Kontrollversuche nicht allein durch die Peritonealresorption, sondern auch durch die Nierenausscheidung beeinflusst wird. Um diese Fehlerquelle auszuschliessen müssen wir uns zunächst, unter Ausschaltung der peritonealen Resorption, uns von dem Verhalten der Ausscheidung nach der Laparotomie überzeugen. Zu diesem Zwecke stellte ich an 11 Tieren (Kaninchen und Hunden) vergleichende Untersuchungen an, bei welchen ich mit oder ohne Laparotomie Phenolsulphonphtalein intravenös injizierte. Die Resultate, die bereits in Tabelle 1 gegeben wurden, sollen in der nachstehenden Tabelle VI. noch einmal kurz in Mittelwerten wiedergegeben werden.

Tabelle VI.

Tierart	Laparotomie	Zahl d. Versuchstiere	Beginn d. Ausscheidung	Durchschnittl. Ausscheidungsmenge in jeder Stunde (%)		
				1.	2.	3.
Kaninchen	ohne Lapar.	2	n. 6.5 Min.	54.2	16.3	4.4
	mit Lapar.	4	n. 5.5 Min.	55.8	13.7	4.5
Hund	ohne Lapar.	2	n. 7.5 Min	71.4	13.9	—
	mit Lapar.	3	n. 5.3 Min.	72.2	8.7	—

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist die Ausscheidung nach der Laparotomie in nur sehr geringem Maasse beschleunigt, während inbezug auf die Ausscheidungsmenge keinerlei Veränderung eintrat. Diese geringfügige Beschleunigung der Ausscheidung ist aber nicht auf die Laparotomie, sondern auf die Veränderung des Allgemeinzustandes zurückzuführen, auf welchen Gegenstand ich später noch zurückkommen werde.

Wie verhält sich nun die Resorption des Bauchfelles bei der

Laparotomie? Die Laparotomie scheint in gewissem Umfange einen schädigenden Einfluss auf die Resorption auszuüben; die Ausscheidungsmenge ist bei den Laparotomierten (Hunde No. 8 und 9) etwas geringer, als bei den Nicht-Laparotomierten. In einem Falle (Hund No. 20) zeigt sich dagegen ganz das umgekehrte Verhältnis. Dieser kleine Unterschied ist m. E. auf den Allgemeinzustand der Tiere zurückzuführen; er erklärt sich leicht, wenn man in Rücksicht zieht, dass bei den beiden erstgenannten Tieren der Resorptionsversuch zuerst ohne und eine Woche später mit Laparotomie durchgeführt wurde, während bei Hund No. 20 der Versuch in der umgekehrten Reihenfolge gemacht wurde. Wenn der Resorptionsversuch an ein und demselben Tiere mehrmals wiederholt wird, so vermindert sich erfahrungsgemäss die Resorption bezw. die Ausscheidung mit jedem neuen Versuch. Offenbar ist die Ursache für diese Erscheinung einerseits in einer Abnahme der Körperkraft der Versuchstiere und andererseits in einer Schädigung des Nierenparenchyms durch die wiederholte Einverleibung des Medikamentes zu suchen. Nicht die Laparotomie, sondern im wesentlichen der schlechte Allgemeinzustand und die Vergiftung mit dem Farbstoff sind die störenden Faktoren.

Die dem Phenolphtalein allgemein zuerkannte abführende Wirkung konnte in meinen Versuchen nach intravenöser Injektion nicht beobachtet werden, was möglicherweise auf Anwendung einer zu geringen Dosis zurückzuführen ist. Bei den weiteren Versuchen zeigte sich aber, dass bei intraperitonealer Injektion der gleichen Dosis ausnahmslos sich Durchfall einstellte. Daraus lässt sich folgern, dass das Phenolsulphonphtalein in kleinen Dosen nur bei direkter Anwendung auf die Schleimhäute oder den Darm seine abführende Wirkung entfaltet und dass ferner seine abführende Wirkung weder auf einer schwerresorbierbaren, noch hygroskopischen Beschaffenheit, wie es beim Magnesiumsalz der Fall ist, sondern auf einen lokalen, die Peristaltik anregenden Vorgang zurückzuführen ist.

b. Versuche mit Methylenblau und Indigocarmin.

Bei meinen Versuchen kamen die Präparate von Fr. Bayer

Co. Methylenblau als 4 % ige und Indigocarmin als 0.4 % ige wässerige Lösung in Anwendung. Die Injektion des Farbstoffes wurde genau wie in den vorhergehenden Versuchen ausgeführt, mit Ausnahme der quantitativen Bestimmung der Farbstoffausscheidung. 21 bis 25 Minuten nach der Injektion verfärbte sich der Harn allmählich und zeigte sich die Tingierung ½—1 Stunde darauf am intensivsten (Tablle VII.). Daraus ist klar, dass auch Methylenblau und Indigocarmin von der Gallenblase aufgesogen und durch den Harn ausgeschieden werden können.

Einige Tage nach dem Resorptionsversuch wurde die mit Phenolsulphonphtalein oder Indigocarmin gefüllte Gallenblase zwecks Untersuchung des Inhaltes exstirpiert. Der Inhalt einer solchen Gallenblase bestand aus einer schwarzen, schleimigen oder teerartigen Masse, die an die Blasenwand fest angeklebt war. Bei dem Versuche mit Phenolsulphonphtalein war der Inhalt zu einer dunkelroten oder schwarz-braun gefärbten Masse von dickzäher Konsistenz verwandelt, bei Kaninchen No. 5 war er zu einer klebrig-weich geformten Masse eingedickt. Bei Zusatz von Kalilauge wurde er rosarot oder dunkelrot und der Farbstoffgehalt des Blaseninhaltes war ein höherer als in der ursprünglichen Lösung (Tabelle I.). Trotz des reichlichen Gehaltes der Blase an Farbstoff sinkt die Resorption rasch ab und hört schon nach 24—48 Stunden gänzlich auf. Aus diesen Befunden geht hervor, dass das Sekret der Gallenblasenschleimhaut, insbesondere der Schleim, auf die Resorption hemmend wirkt, da gerade in der Zeit, da die Farbstofflösung mit Schleim innig vermischt ist und eine dickzähe Kolloidalflüssigkeit bildet, die Resorption völlig sistiert wird. Solange die Gallenblase das seröse, nicht schleimige Sekret absondert, hört die Resorption nicht auf.

c. Versuche mit Jodkalium.

In diesen Versuchen wurden sämtlichen Hunden je 5 ccm einer 5 % igen Jodkalilösung in die Gallenblase injiziert. Zur Untersuchung benützte ich nach dem Vorschlage von Clairmont und Haberer 1 ccm des aus dem Katheter ausfliessenden Harnes und verdünnte ihn auf 10 ccm mit destilliertem Wasser. Auf

diese Weise hat man in der Farbenintensität und Farbennüance einen annähernden Anhaltspunkt für die Menge der Jodausscheidung. Zum Nachweis des Jods im Harn kam die Salpetersäure-Chloroformprobe in Anwendung, die ich in der folgenden Weise durchführte: Nach Zusatz von 10 Tropfen rauchender Salpetersäure zu dem wie oben angegeben verdünnten Harne wurde gut geschüttelt und alsdann 1 ccm Chloroform aus einer Bürette langsam zugegeben. Nach abermaligem Umschütteln liess ich zunächst die Probe stehen und notierte nach ¼ Stunde das Resultat.

Nach dieser Untersuchungsmethode zeigte sich die Jodprobe im Harn 17—20 Minuten nach der Injektion eben erkennbar positiv und erreichte die Ausscheidung nach 30 Minuten das Maximum. Es ergibt sich aus diesen Versuchen, dass der Resorptions- und Ausscheidungsvorgang bei der Jodkalilösung gleichen Schritt hält mit dem der Farbstofflösungen.

Es ist bekannt, dass Jod, welches in den Körper eingeführt wird, teilweise durch die Galle ausgeschieden wird. Um zu entscheiden, ob das Jod ausschliesslich durch die Leber in die Galle übergeht oder ob dabei auch die Gallenblasenwand beteiligt ist, stellte ich den folgenden Versuch an: Nach Unterbindung des Ductus cysticus bei einem Hunde spülte ich die Gallenblase mit physiologischer Kochsalzlösung aus und liess 5 ccm dieser Lösung in der Gallenblase zurück. Alsdann injizierte ich 5 ccm einer 5 % igen Jodkalilösung intravenös. Nach 30 Minuten und nach 3 Stunden wurden je 1 ccm des Gallenblaseninhaltes entnommen und die Jodreaktion vorgenommen, die aber jedesmal negativ ausfiel. Daraus ergibt sich, dass die Gallenblasenwand bei der Ausscheidung des Jods in die Galle keine Rolle spielt.

Legt man bei Hunden Cholecystomie nach Unterbindung des Ductus cysticus an, so tritt nach einigen Tagen Cholecystitis ein, wenn das Gummirohr geschlossen gehalten wird. Injiziert man in diesem Stadium eine Farbstoff- oder Jodkalilösung in die Blase, so setzt der Beginn der Ausscheidung überraschend schneller ein als im normalen Fall. Bei Versuchen mit Indigocarmin und Jodkalilösung erfolgte die Ausscheidung schon nach 10 Minuten.

Tabelle VII.

No. d. Hunde	Körpergewicht (Gramm)	Eingeführte Lösungen	Beginn d. Ausscheidung	Eintreten d. max. Ausscheidung n. Injection (Minut.)	Bemerkungen
25.	5,100.	2 ccm von 4% Methylenblau	n. 25 Min.	50	——
26.	16,100.	10 ccm von 0.4% Indigocarmin	n. 23 „	40—50	——
27.	7,500.	dto.	n. 21 „	30	3 Tag. p. injectionem; der Inhalt dick zähe, bläulich mit tiefblauen Körnchen
28.	7,000.	dto	n. 10 „	20—40	6 Tag. n. Cholecystostomie (Hydrops)
29.	11,400.	6 ccm von 5% Jodkalium	n. 17 „	30—50	——
30.	4,500.	5 ccm von 5% Jodkalium	n. 20 „	35	——
31.	12,000	10 ccm von 5% Jodkalium	n. 10 „	20	4 Tag. n. Cholecystostomie (Empyem)

II. Resorptionsversuche mit Giftlösungen.

Bei diesen Versuchen dienten die Vergiftungserscheinungen als Nachweis der Giftresorption. Da aber die Wirkungen der Narkose eine Giftwirkung vortäuschen könnte, so wurde mit der Einführung der Giftlösung so lange gewartet bis sich das Tier von der Narkose vollkommen erholt hatte. Einige Tage nach der Fistelbildung tritt aber eine Entzündung der Gallenblase auf und diese wird mit der Zeit stärker. Es ist daher die Gallenblase höchstens bis auf 2 Tage nach der Operation normal zu erhalten, länger jedoch nicht, weil sie trotz der Abwesenheit von Bakterien sich mechanisch entzünden kann (No. 5 in Tabelle VIII.).

Bei einem Fistelhunde, dem am ersten Tage nach der Operation 4 ccm einer 4 %igen Morphinlösung in die Gallenblase injiziert worden waren, trat nach 16 Minuten Erbrechen und danach allgemeine Mattigkeit auf, während nach Injektion der halben Dosis, welche demselben Hunde 4 Tage nach der Operation

appliziert wurde, schon nach 5 Minuten Erbrechen und alsdann Motilitätsstörung eintraten. An einem anderen Hunde kamen schon 3 Tage nach der Fistelbildung, zu welcher Zeit eine geringgradige Hydropsbildung konstatierbar war, nach 3 Minuten Vergiftungserscheinungen zum Vorschein.

Durch Injektion von 4 ccm einer 1 % igen Pilokarpinlösung zeigten die Tiere nach 15—18 Minuten, wenn auch in geringem, so doch in merklichem Grade Tränenfluss und Salivation. Dahingegen waren an demselben Hunde, dem eine viel kleinere Dosis 5—13 Tage nach der Fistelbildung einverleibt wurden, schwere Vergiftungserscheinungen wie Erbrechen, Diarrhoe, Incontinentia urinae und Zuckungen des ganzen Körpers, zu beobachten.

Fasst man die obigen Beobachtungen zusammen, so lässt sich sagen, dass die **Vergiftungserscheinungen verursacht durch die in die normale Gallenblase eingeführte Giftlösung zeitlich viel später und viel schwächer auftreten, als bei Gifteinverleibung in die entzündete Gallenblase.**

Tabelle VIII.

No. u. Körpergewicht d. Tiere	Injizierte Giftlösungen	Latente Periode in Minuten u. Vergiftungserscheinungen	Verlaufstage nach Fistelbildung
28. 7,000 gr.	von 4 % Morphin. muriat. 4 ccm	16......Erbrechen 20......allg. Mattigkeit	1
28. 7,000 „	„ 2 ccm	5......Erbrechen 13......Motilitätsstörung	4
32. 5,00 „	„ 3 ccm	6......Erbrechen 15......Gangstörung	3
33. 22,000 „	von 1 % Pilocarp. hydrochl. 4 ccm	18......Salivation	1
34. 5,300 „	dto.	15......Traenenfluss 20 .....Erbrechen	1
34. „	„ 3 ccm	8......Erbrechen, Salivation 12...Diarrhoe, 16...Incont. urin.	5
34. „	„ 2 ccm	6....Salivation, 7....Erbrechen 15......Diarrhoe. Incont. urin. 20 .. . Singultus, Zuckungen	13
34. 12,100 „	„ 4 ccm	5......Salivation 6......Erbrechen	3

III. Resorptionsversuche mit Fetten und Lipoiden.

Schon 1857 beobachtete Virchow „den intermediären Kreislauf des Fettes durch Leber und Gallenblase," d.h. die Tatsache, dass das Fett durch die Leber in die Gallenblase gelangt und von hier aus resorbiert wird. Diese Beobachtung wurde zwar von Rosenberg angegriffen, doch wurde sie später, durch genauere Untersuchungen, unter dem Vorbehalt, dass das Maass der Resorption allerdings ein minimales ist, anerkannt. Naunyn fand das häufige Vorkommen von Fettropfen und mitunter auch der doppelbrechenden Myelintröpfchen in den Epithelien der chronisch entzündeten Gallenblase und glaubte, dass diese Gebilde als ein Degenerationsprodukt der Blasenepithelien anzusehen seien, als eine Vorstufe der Cholesterinbildung in der Galle. Im Gegensatz zu Naunyn beobachtete Aschoff, dass das Gemisch von Neutralfetten und Cholesterinfettsäureestern, das auch physiologisch in der Galle vorkommt, durch die Gallenblasenwand resorbiert wird. Er erwog ferner die Möglichkeit, dass den Blasenepithelien die Fähigkeit dieses Gemisch zu spalten und das Neutralfett an die Lymphe, das Cholestrin aber an die Galle abzugeben, zukäme.

Bei meinen Versuchen wurden Milch, Lanolinemulsion oder mit Cholesterin gesättigtes Olivenöl nach der erwähnten Methode in die durch Aspirator entleerte und gereinigte Gallenblase eingebracht. Um die Resorption des eingeführten Fettes bezw. Lipoides zu bestimmen, wurden die Gallenblasen sämtlicher Tiere einige Tage nach der Injektion exstirpiert und entweder in den Gefrierschnitten oder in den in Müller-Formol gehärteten Schnitten untersucht. Zur Färbung des Neutralfettes kam Sudan III und Osmiumsäure, zu der von Lipoid das Verfahren von Smith-Dietrich und zu der der Fettsäuren die Fischler'sche Methode in Gebrauch.

Als Kontrolle dienten eine Anzahl Schnitte, die entweder aus dem einfach durch Aspirator entleerten oder aus der nach der Entleerung mit physiologischer Kochsalzlösung behandelten, oder auch der gänzlich unbehandelten Gallenblase gefertigt worden waren. In den Fällen, in denen keine Galle oder fettführende Flüssigkeit in der Gallenblase vorhanden waren, fielen alle Färbungsmethoden

negativ aus. In Ausnahmefällen waren spärlich Fetttröpfchen in den Epithelzellen anzutreffen. Bei der normalen unbehandelten Gallenblase fiel die Sudanfärbung stark, die Färbungen nach der Smith-Dietrich'schen schwach positiv und nach der Fischler'schen völlig negativ aus.

Die Gallenblasen, in die Fette oder Lipoide eingeführt worden waren, zeigten sich nach der Exstirpation etwas geschrumpft, fühlten sich hart an und enthielten eine stark eingedickte, beinahe feste, schleimigölige Masse. In diesen Gallenblasen war eine starke Vermehrung der Fetttröpfchen in den Epithelzellen der Schleimhaut eingetreten. Besonders stark und fast bis zum Bersten mit Fetttröpfchen gefüllt waren die Epithelzellen an der Spitze der Schleimhautfalten, während in den Zellen des Faltengrundes die Fetttröpfchen nur spärlich vorkamen oder gänzlich fehlten. Ein deutliches, schönes Bild bietet das Schnittpräparat bei der Sudanfärbung, bei welcher die Epithelzellen mit lebhaft rot gefärbten, reihenweise angeordneten, verschieden grossen Fettkörnchen durchsetzt waren. Ferner waren in dem perivasculären Gewebe der subserösen Schicht grosskörnige Fettropfen oder Fettstränge nachzuweisen. Die Färbung der Lipoide nach dem Smith-Dietrich'schen Verfahren stellte nur ein schwach positives Resultat dar; es waren nur einige der Epithelzellen auf der Schleimfalte gefärbt. Die in den nach der Fischler'schen Methode gefärbten Schnitten befindlichen Epithelzellen erwiesen sich stets als frei von Fettsäuren.

Was das Mengenverhältnis des Gallenblaseninhaltes angeht, so zeigte sich hier gegenüber der eingeführten Menge stets eine mehr oder weniger starke Verminderung. Jedenfalls kommt der Menge des Blaseninhaltes in diesem Falle keine grosse Bedeutung zu, da sich zu der Fettresorption noch die Hinzufügung des Blasensekrets und weiterhin die Tatsache, dass es nicht möglich ist den in den Schleimfalten zurückgebliebenen eingedickten Inhalt zu entfernen, hinzugesellt. Die hinzutretende Menge des Blasensekretes ist m.E. grösser als der in den Falten zurückbleibende Blaseninhalt. Die Abnahme des eingeführten Blaseninhaltes ist im wesentlichen auf die Resorption durch die Schleimhaut zurückzuführen.

Wenn nun auch damit die Resorption des neutralen Fettes nachgewiesen ist, so ist das doch für das Lipoid und das

Cholesterin noch nicht der Fall. Es ist sehr schwer das Cholesterin als Lösung zu dem Resorptionsversuche in Anwendung zu bringen, da Aether und Chloroform auf die Schleimhaut reizend einwirken und das Neutralfett oder die Fettsäuren leichter resorbiert werden als das Cholestrin. Zu Beginn der Versuche injizierte ich das Cholestrin in ätherischer Lösung an 2 Hunde. Der eingeführte Aether aber schäumte in der Gallenblase, sodass sie nach einigen Minuten schon durch Aethergas in maximaler Spannung aufgebläht wurde und die Tiere am nächsten Tage verschieden. Bei der Obduktion zeigte sich die Gallenblase mit schwarz-rotem Blute, in welchem sich reichlich Cholesterintafeln fanden, prall gefüllt und die Schleimhaut war in toto nekrotisiert.

Von dieser Zeit ab verwendete ich dann Olivenöl als Lösungsmittel. Bei der histologischen Untersuchung tritt das Neutralfett in den Vordergrund, während Cholesterin kaum nachweisbar ist. Um nun die Resorption des Cholesterin genau zu beobachten, stellte ich vergleichende quantitative Untersuchungen nach Autenrieth und Funk zwischen dem einzuführenden Cholesterin-Olivenölgemisch und dem Inhalt der extirpierten Gallenblase an. Hierbei ergab es sich, dass der Cholesteringehalt der letzteren den ersteren übertrifft, während die absolute Menge bedeutend verringert ist. Diese Veränderung des Cholesteringehaltes ist natürlich von keiner absoluten Bedeutung, da wie gesagt, zwei störende Einflüsse eine genaue Verfolgung der Mengenverhältnisse des Blaseninhaltes nicht zulassen. Vorausgesetzt die Aschoff'sche Ansicht, danach das Cholesterin in der Galle nicht von Blasenepithelien stamme, wäre richtig, so liesse sich schliessen, dass das Cholesterin zwar von der Gallenblase resorbiert wird, aber doch in weit geringerer Menge als das Neutralfett.

Lanolin wurde in Form einer 5 %igen Emulsion in die Gallenblase eines Hundes, welche durch Abreibung in einem Falle und in einem anderen bakteriell entzündet worden waren, eingebracht. Nach 7—24 Tagen befanden sich reichlich Fettkörnchen in den Epithelien und hier fiel die Smith-Dietrich'sche Reaktion am deutlichsten aus. Diese erhöhte Resorption hängt zweifellos mit der Entzündung der Blasenschleimhaut zusammen.

Aus dem Gesagten geht folgendes hervor: Bei der Einführung

Tabelle VIII.

Nr. u. Körpergewicht d. Tiere	Eingeführte Fettlösung	Verweilungsdauer d. Blaseninhalts	Inhalt der Gallenblase bei Exstirpation					Bemerkungen
			Makroskopischer Befund	Sudan III	Osmiumsäure	Smith-Dietrich's verfahren	Fischler'sche Methode	
36. 15,500.	5% Lanolinemulsion 10 ccm	24 Tage	Grauweiss; dickzähe, ölig; Menge: 5 ccm	+	±	+	–	Abreiben der Schleimhaut
37. 6,300.	„ 6 ccm	7 „	Blassbräunliche, ölige Flüssigkeit in klein. Menge	+ ++	++	++	–	Distomumeier in d. Galle. Kleiner Abszess im Leberbett; er kommuniz. m. Blasenlumen
38. 2,500.	{Cholest. 0.2 Olivenöl 4.0	14 „	Bräunlich, ölig; Menge: 2.6 ccm	+ ++	++	+	–	Cholest.-gehalt in 1 ccm: {bei d. Einführ. 4.5 mg bei d. Exstirp. 5.8 mg
39. 3,900.	Milch 3.0	7 „	Schleim mit Milchflocken; Menge: 2 ccm	+ ++	++	++	–	——
40. 5,400.	{Cholest. 0.5 Olivenöl 5.0	5 „	Blassbräunlich, eingedickt u. an d. Blasenwand verklebt	++	+	+	–	Cholest.-gehalt in 1 ccm: {bei d. Einführ. 7.0 mg bei d. Exstirp. 8.0 mg
41. 4,200.	Normale Galle	——	Normale Blasengalle	+	+	±	–	Unbehandelte, normale Gallenblase
42. 2,500.	leer	7 „	Eingedickte Schleim an d. Blasenwand verklebt	–	–	–	–	Leere Gallenblase
43. 11,000.	0.9% NaCl.-Lösg.	3 „	Weisslich getrübte Schleim an d. Blasenwand verklebt	–	–	–	–	——

von Fetten in die Gallenblase tritt eine starke Vermehrung der Fettkörnchen in den Epithelzellen der Gallenblasenschleimhaut auf. Durch Zusatz von Sudan III und Osmiumsäure werden sie rötlich bezw. schwarz und durch die Smith-Dietrich'sche Methode nur zu einem Bruchteil tiefblau gefärbt. Dies spricht durchaus für die Annahme eines physiologisch stattfindenden Resorptionsvorganges der Neutralfette und Lipoide. Wie der mikroskopische Befund der normalen Gallenblase zeigt, enthält die normale Galle in der Regel ein Gemisch von Neutralfett und Cholesterin, welches von der Schleimhaut dauernd resorbiert wird. Es besteht ein gewaltiger Unterschied bezügl. des Resorptionsgrades der Neutralfette und des Cholesterins. Ungeklärt bleibt die Frage ob das Cholesterin erst in gelöstem Zustande in den Epithelzellen resorbiert, alsdann durch die Tätigkeit der Epithelzellen gespalten und wieder in die Galle abgegeben wird, oder ob überhaupt schon vor der Resorption in der Galle eine gewisse Dissoziation vor sich geht und dabei allein die Neutralfette in überwiegender Menge resorbiert werden. Jedenfalls ist es Tatsache, dass gegenüber den Neutralfetten die Resorption des Cholesterin verzögert wird. Es ist hiernach auch sehr wohl denkbar, dass das Cholesterin im Falle einer Gallenstauung durch Autolyse aus dem gelösten Zustande ausgefällt wird. Ob das auf diese Weise ausgefällte Cholesterin in der nicht entzündeten Gallenblase einen aseptischen Stein im Sinne Aschoff's zu bilden imstande ist, scheint mir sehr fraglich.

IV. Allgemeine Betrachtung über die Resorption und den Resorptionsmechanismus.

Ueber den Mechanismus der Gallenblasenresorption wissen wir zur Zeit noch recht wenig. Es liegt jedoch die Vermutung nahe, dass bei der Resorptionstätigkeit der Gallenblase im wesentlichen der gleiche Vorgang sich abspielt wie bei der Resorptionstätigkeit des Darms, da beide Organe embryologisch und anatomisch einander sehr nahe stehen. Es wäre somit auch der Resorptionsvorgang der Gallenblase abhängig von der Filtration, Osmose, Diffusion, kolloidalchemischen Veränderungen der Per-

meabilität und der spezifischen vitalen Tätigkeit der Epithelzellen.

Für meine Versuche kommen alle die genannten Momente nicht in Frage. Da die Gallenblase trotz mehrmaliger Ausspülung doch mehr oder weniger Galle, wenigstens Blasensekret, enthält, so gestaltet sich der Diffusionsvorgang sehr kompliziert, beeinflusst von kolloidalchemischer Adsorption, elektrolytischer Dissoziation und chemischen Veränderungen durch Fermentwirkung. Dass die Resorption der Gallenblase durch völlige Reinspülung des Blaseninhaltes, besonders während der zweiten und dritten halben Stunde befördert (No 11, 12, 13 in Tabelle I) und umgekehrt durch mangelhafte Ausspülung oder durch Unterlassen der Ausspülung (Kaninchen No. 5 und Hund No. 6) bedeutend verzögert wird, hängt im wesentlichen von der zurückgebliebenen Galle ab. Die genannte Störung besteht wahrscheinlich darin, dass die Farbstofflösung durch Beimischung der Galle in eine Kolloidalsubstanz übergeht und gleichzeitig die Farbstoffkörnchen von Galle und Schleim a d s o r b i e r t werden. Die Adsorption des Farbstoffes kann man ohne weiteres in dem Blasengewebe nachweisen. In dem Zeitpunkt, in dem die Reaktion des Phenolphtaleins im Harn verschwindet, färbt sich das exstirpierte Gewebsstück der Gallenblasenwand durch Zusatz von Natronlauge violett und zwar die Schleimhaut am stärksten, die Serosa am schwächsten. Ausserdem ist eine Anzahl von Blut- und Lymphgefässen an der subserösen Schicht manchmal in Form von tiefrot gefärbten Linien sichtbar. Es unterliegt keinem Zweifel, dass diese Verfärbung nicht durch einen Kunstfehler verursacht ist, sondern von dem im Gewebe a d s o r b i e r t e n F a r b s t o f f e herrührt, da auch in dem Gewebsstück, von welchem die Schleimhaut zwecks Entfernung des angehafteten Farbstoffes abgezogen wird, dasselbe Verhalten in Erscheinung tritt.

Die Beschleunigung in der Resorption des mit Wasser verdünnten Phenolsulphonphtaleins scheint auf einer Herabsetzung des osmotischen Druckes zu beruhen. Verdünnung mit physiologischer oder hypertonischer Kochsalzlösung führt allerdings zu demselben Resultate. Es ist somit die Ursache der beschleunigten Resorption nicht nur in einer Veränderung des osmotischen Druckes zu suchen, sondern es könnte überhaupt durch Verdünnung die Resorption des an sich schwer zu resorbierenden

Farbstoffes erleichtert werden. Die Resorption der hypertonischen Farbstofflösung geht in der Weise vor sich, dass das gelöste Salz und der Farbstoff durch Diffusionsvorgang von den Epithelzellen aufgenommen werden und gleichzeitig die Blasensekretion durch den osmotischen Vorgang ungemein rasch erhöht wird, bis der Blaseninhalt iso- oder hypotonisch wird. Gerade in diesem Zeitpunkt wird der Resorptionsvorgang beschleunigt und errreicht nach etwa 2 Stunden das Maximum. Diese erhöhte Sekretion infolge des Auftretens einer hypertonischen Lösung erinnert an die der abführenden Wirkung der Magnesiumsulfatlösung im Darme.

Ueber die Resorption des Fettes duch den Darm wissen wir aus den Arbeiten Pflügers u.A., dass der grösste Teil des Fettes im Darme in Fettsäuren und Glycerin gespalten und die ersteren in Form von Seifen oder als Choleinsäure von den Epithelzellen der Darmschleimhaut resorbiert werden. Schon innerhalb der Darmwand herrscht eine Synthese, durch die die resorbierten Fettprodukte in Neutralfette verwandelt werden, daher finden sich während der Verdaunng Fetttröpchen in den Epithelzellen. Nach Kawamura erfolgt die Resorption des Cholesterins analog der der Neutralfette. Ob daneben das Fett, wie man früher angenommen hat, als solches in Form von feinen Tröpfchen in die Epithelzellen eintritt, lässt sich mit Sicherheit nicht ausschliessen. Die Gallenblasenepithelzellen meiner Präparate, in welche das Fett eingebracht wurde, enthalten reichlich Fett- und Lipoidkörnchen, aber keine Fettsäure. Es scheint daher doch zweifelhaft, ob das Fett in der Gallenblase ebenso wie im Darme zuerst durch Spaltung wasserlöslich gemacht von den Epithelzellen aufgenommen und dann auf synthetischem Wege wieder in Fette und Lipoid aufgebaut werden. Bekanntlich spielt die Galle bei der Fettresorption zusammen mit dem Pankreas-und Darmsaft eine grosse Rolle, aber sie allein hat keine fettspaltende Wirkung. Um nun die Möglichkeit einer solchen Wirkung der Galle bei meinen Versuchen von vornherein auszuchliessen, habe ich die Gallenblase vor der Fetteinführung ausgespült. In diesem Falle kann das Fett mit dem Blasensekret eine Emulsion erfahren, aber keine weitere Veränderung erleiden. Alles in allem genommen müssen Neutralfette und Cholesterin, nach meinen Versuchen zu schliessen, auf rein

mechanischem Wege von den Gallenblasenepithelien aufgenommen werden.

Wie steht es nun mit der Resorption der einzelnen Bestandteile der Galle? Aus meinen Versuchen geht klar hervor, dass ein Teil der normalen und abnormen Gallenbestandteile, wie Wasser, anorganische Salze, Fett, Farbstoffe und Gifte physiologisch von der Blasenwand resorbiert wird und sich ein intermediärer Kreislauf durch Leber und Gallenblase, im Sinne Virchow's, bildet. Auf die Frage, ob die gesunde Gallenblase Gallenfarbstoff und Gallensäure resorbieren kann, können meine Resultate keine Antwort geben. Die Menschengalle hat nach den Untersuchungen von Strauss, trotz ihres wechselnden Gehaltes an Wasser und festen Stoffen fast immer eine dem Blute identische molekulare Konzentration; ihr Gefrierpunkt schwankt zwischen 0.54 und 0.58° C. Diese Stabilität des osmotichen Druckes erklärt Hammarsten damit, dass in den konzentrierten Gallen der Gehalt an schwer resorbierbarer organischer Substanz (mit grossen Molekülen) und im umgekehrten Falle der Gahalt an anorganischen Salzen vorherrsche; es ist daher also die Resorption der organischen Gallenbestandteile, wie Gallenfarbstoff und Gallensäure, so gut wie ausgeschlossen. Dass die entzündete Gallenblase dagegen solche organischen Bestandteile schnell und so gut wie vollständig absorbiert, erklärt die Genese des Gallenblasenhydrops. In meinen Versuchen hat sich die erhöhte Resorptionsfähigkeit der entzündeten Gallenblase bestätigt. Diese beschleunigte Resorption der entzündeten Gallenblase kann uns auch einen, bis zu einem gewissen Grade deutlichen Hinweis für die Entstehung des Ikterus und der Cholämie geben.

Zusammenfassung.

1) Farbstoffe (Phenolsulphonphtalein, Methylenblau, Indigokarmin) und Jodkalium werden von der Gallenblasenwand resorbiert und erscheinen durchschnittlich 20 Minuten nach der Injektion im Harn. Die Ausscheidung erreicht in durchschnittlich einer halben bis einer Stunde das Maximum. Die Resorption beginnt durchschnittlich 14

Minuten nach der Injektion und die Resorptionsmenge beträgt in der ersten Stunde bei Kaninchen 16.7 % und bei Hunden 9.5 %.

2) Durch Verdünnung mit destilliertem Wasser wird die Resorption des Phenolsulphonphtaleins quantitativ erhöht, nicht aber eine Beschleunigung inbezug auf den Zeitpunkt des Eintritts der Resorption erreicht. Die Vermehrung der Resorptionsmenge steht in keinem geraden Verhältnis zu dem Verdünnungsgrade, vielmehr beträgt die Steigerung bei dreifacher und zwanzigfacher Verdünnung etwa das Doppelte uud bei fünffacher Verdünnung das 2.6 fache.

3) Eine gleiche Erhöhung der Resorption der Farbstofflösung tritt bei Verdünnung mit physiologischer oder 10 %iger Kochsalzlösung oder mit 1 %iger Rohrzuckerlösung in Erscheinung.

4) Narkose und einfache Laparotomie üben keinen nennenswerten Einfluss auf die Resorption aus, dagegen spielen der schlechte Allgemeinzustand des Versuchstieres infolge des operativen Eingriffes oder irgendwelcher spontaner Erkrankungen, sowie die Vergiftung mit dem Farbstoffe als die Resorption hemmende Faktoren eine bedeutende Rolle.

5) Einführung von Giftlösungen, wie Morphium muriaticum und Pilocarpinum hydrochloricum, in die künstliche Gallenblasenfistel bewirkt nach 15—18 Minuten das Auftreten von geringgradigen Vergiftungserscheinungen.

6) Durch mechanische und bakterielle Entzündung der Gallenblase wird die Resorption der Farbstoffe und Gifte bedeutend befördert, sodass sich die Anzeichen der Resorption schon 5—10 Minuten nach der Injektion einstellen.

7) Neutralfette und Cholesterin werden von der Gallenblase resorbiert und zwar die ersteren in grösserer Menge als das letztere. Diese Erscheinung liesse sich recht wohl zur Erklärung der Cholesterinausfällung bei Gallenstauung verwerten.

8) Ein Teil des Fettes wird wahrscheinlich nicht in wasserlösliche Substanzen gespalten, sondern in Form von feinen Tröpfchen direkt in die Epithelzellen aufgenommen.

Literatur.

1. Aschoff, Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase. München. med. Wochenschr., No. 38, 1906.

2. Aschoff u. Bacmeister, Die Cholelithiasis. Jena 1909.

3. Autenrieth u. Funk, Ueber kolorimetrische Bestimmungsmethoden. München. med. Wochenschr., No. 23, 1913.

4. Babkin, Die äussere Sekretion der Verdauungsdrüsen. Berlin 1914.

5. Billard et Cavallie, L'absorption par la vesicule biliaire. C. R. Soc. de Biol., 1900. Ref. in Hermann's Jaresb., Bd. 9, 1901.

6. Brugsch u. Schittenhelm, Technik der speziel. klin. Untersuchungsmethoden. Berlin 1914.

7. Burwell & Jones, The Removal of Bile and Blood from the Urin in Performing the Phenosulphonephthalein Test of Renal Function. The Journal of the American Medical Association, Vol. 77, No. 6, 1921.

8. Bucco, Sul potere di assorbimento e di eliminazione della mucosa vesicale. Gazz. degli osped., 1903. Ref. in Centralbl. f. d. Krankh. d. Harn- und Sexualorgane, Bd. 14, 1903.

9. Clairmont u. Haberer, Experim. Untersuchungen zur Physiol. u. Pathol. des Peritoneums. Arch. f. klin. Chir., Bd. 76, 1905.

10. Goto, Ueber die Untersuchungsmethoden der Nierenfunktion Chu-gai Ijishimpo (Tokio, Japan), No. 979—980, 1921.

11. Hammarsten, Lehrbuch der physiologischen Chemie. Wiesbaden 1910.

12. Hohlweg, Ueber Störungen der Salzsäureabscheidung des Magens bei Erkrankung und nach Exstirpation der Gallenblase. Deutsch. Arch. f. klin. Med., No. 108, 1912.

13. Kawamura u. Chuin, Ueber die Resorption des Cholesterin im Darm und seine Cholesteatose. Verhandl. d. Japan. Pathol. Gesell., 6. Tag. 1916.

14. Kehr, Chirurgie der Gallenwege. Neue Deutsch. Chir., Bd. 8, 1913.

15. Masaji, Die Kolloidalsubstanzen. Tokio 1918.

16. Miyake, Statistische, klinische und chemische Studien zur Aetiologie der Gallensteine, etc. Arch. f. klin. Chir., Bd. 101, 1913.

17. Derselbe, Chirurgie der Gallenwege. Japan. Chirurgie, Bd. 8, 1919.

18. Naunyn, Klinik der Cholelithiasis. Leipzig 1892.

19. Rosenberg, Ueber den intermediären Kreislauf des Fettes durch die Leber, seine physiol. Bedeutung etc. Virchow's Arch., Bd. 123, 1891.

20. Derselbe, Zur Rosorption von der Gallenblase aus. Virchow's Arch., Bd. 124, 1891.

21. Rost, Die funktionelle Bedeutung der Gallenblase. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir., Bd. 26, 1913.

22. Derselbe, Pathologische Physiologie des Chirurgen. Leipzig 1920.

23. Rous & Mc Master, The Concentrating Activity of the Gallbladder. The Journal of Exper. Med., Bd. 34, 1921.

24. Rowntree & Geraghty, An Exper. and Clin. Study of the Function. Activity of the Kidneys by Means of Phenolsulphonephthalein. The Journ. of Pharmacol. & Exper. Therap., 1909—1910.

25. Simin, Zur Lehre von der Resorption aus der Bauchhöhle. Arch. f. klin. Chir., Bd. 98, 1912.

26. Strauss, Ueber den osmotischen Druck der menschl. Galle. Berlin. klin. Wochenschr., No. 12, 1903.

27. Suzaki, Ueber die Resorption in Omentum majus des Menschen. Virchow's Arch., Bd. 202, 1910.

28. Tobias, Sur l'absorption par les voies biliaires. Bull. ac. sc. Belg.. 1894. Ref. in Centralbl. f. Physiol., Bd. 189.

29. Toida, Ueber die chemische Zusammensetzung der menschl. Blasengalle. Diese Mitteil., Bd. 3, 1917.

30. Virchow, Ueber das Epithel der Gallenblase und über einen intermediären Stoffwechsel des Fettes. Virchow's Arch., Bd. 11, 1857.

31. Derselbe, Der intermediäre Kreislauf des Fettes durch Leber und Gallenblase. Virchow's Arch., Bd. 123, 1891.

32. Wertheimer et Lepage, Sur les voies de resorption de bile dans le foie. Sur la resorption par les voies biliaires. C.R. Soc. de Biol., 1896. Ref. in Centralbl. f. Physiol., Bd. 11, 1898.

Erklärung der Abbildungen.

Mikrophotogramm von Fett resorbierter Gallenblase bei 60 facher Vergrösserung;

Fig. 1. Hund No. 38. 14 Tage nach der Einführung von Cholesterin-Olivenöl. Sudanfärbung. a, Fettkörnchen in Epithelzellen. b, Fettröpfchen in Lymphbahnen.

Fig. 2. Hund No. 39. 7 Tage nach der Einführung von Milch. Sudanfärbung.

Fig. 3. Kontrollversuch (Hund No. 43). 3 Tage nach der Einführung von physiologischer Kochsalzlösung. Sudanfärbung.

Tafel I.

Fig. 1.



Fig. 2.

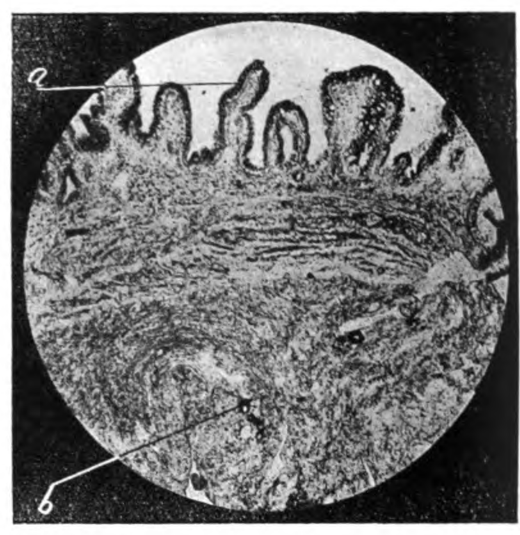
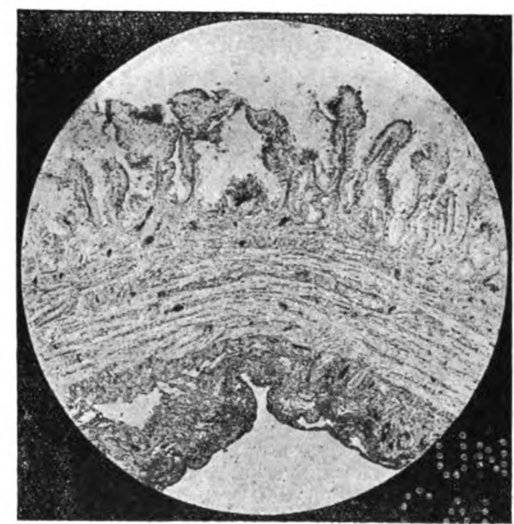


Fig 3.



Aus der I. Chirurg. Klinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka*, *Japan*.
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Studien über die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung, mit besonderer Berücksichtigung der immunisierenden Prophylaxie und Therapie.

von

Dr. med. **Ryozo Ohno**,

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 13. März 1922*)

Inhaltsübersicht.

I. Einleitung.

Unter den Forschungen über den Pankreas ist sowohl wissenschaftlich als auch klinisch die Erforschung der Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose sowie deren Prophylaxie und Therapie für den Chirurgen von grösster Bedeutung. Denn, obgleich es nicht an Anstrengungen in dieser Richtung gefehlt hat, so steht doch ausser Frage, dass gegenüber den Fortschritten der Laparotomie die Pankreaschirurgie weit zurückblieb, dass wir immer noch den nach der Pankreasoperation drohenden letalen Abgang des Patienten durch Pankreasnekrose nicht sicher abzuwenden imstande sind; es gibt noch zahlreiche Fälle, denen der Chirurg machtlos gegenübersteht.

Die Literatur über die akute, hämorrhagische Pankreasnekrose ist äusserst reichhaltig und umfasst seit den Mitteilungen von Thoma (1885) über 800 Fälle, wie sie in den Abhandlungen von Körte, Jenckel, Egdahl, Opie, Osler, Robson, Polya, G. Izumi u. A. mitgeteilt wurden, von welchen Arbeiten aber noch keine den wünschenswerten Weg hätte weisen können. Es erscheint daher wünschenswert dieses Gebiet immer wieder und von immer neuen Gesichtspunkten aus zu behandeln.

Auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Miyake habe ich mich daher seit dem Jahre 1919 eingehend mit systematischen, chemischen, serologischen, immunisatorischen und tierexperimentellen Forschungen über die immunisatorische Prophylaxie und Therapie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose beschäftigt, welche Arbeit durchzuführen mir nur durch die erfahrene Leitung und ständige bereitwillige Beratung durch Herrn Prof. Dr. H. Miyake

möglich war. Weiterhin bin ich zu grossem Danke verpflichtet Herrn Prof. Dr. M. Takayama, in dessen Laboratorium ich einen Teil meiner Untersuchungen durchführen durfte. Beiden Herren möchte ich nicht verfehlen, auch an dieser Stelle meinen tiefgefühltesten Dank auszusprechen.

II. Aetiologie.

Frühzeitig schon teilten sich die Anschauungen der Forscher über die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose. Die bedeutendste und am weitesten anerkannte Theorie über die Ursache der Pankreasnekrose ist die der Pankreassaftvergiftung von Hildebrand, Opie, Seidel, Eppinger u. A. Daneben ist auch die Ansicht, danach das Trypsin des Pankreassaftes diese Krankheit verursache, zu berücksichtigen, so wie sie von Achalme, v. Bergmann, Doberauer, Gulecke, Mattes, Lattes, Polya, G. Izumi, Kirchheim u. A. vertreten wird, und schliesslich die Anschauung, die dem Steapsin die entscheidende Bedeutung zuspricht, zu erwähnen, wie sie von Hess, Santini u. A. dargelegt wurde.

Durch Wiederholung älterer und Einfügung neuer Versuche prüfte ich zunächst diese Anschauungen systematisch nach, um mir ein Bild der Aetiologie dieser Krankheit auf Grund eigener Anschauung zwecks Versuchen zur immunisatorischen Prophylaxie und Therapie zu machen.

1. Die Giftigkeit des Pankreassaftes.

Während der inaktivierte Pankreassaft ohne Aktivierung durch Enterokinase und Galle akute hämorrhagische Pankreasnekrose zu erzeugen nicht imstande ist, kann seine Giftigkeit bei intraperitonealer Injektion auch ohne jede Aktivierung nachgewiesen werden. Durch intraperitoneale und intrapankreatische Injektion eines aus der Bernhard'schen Pankreasfistel gewonnenen frischen Pankreassaftes in einer Menge von 1.0—1.5 ccm pro kg Körpergewicht wurden 5 Hunde getötet, selbst dann, wenn das genannte Injektionsmaterial vorher durch den Reichelt'schen Filter filtriert und durch Bouillonkultur die Abwesenheit von

Bakterien festgestellt worden war. Dieses Resultat erklärt die Tatsache der Entstehung dieser Affektion durch das Eindringen des frischen Pankreassaftes in die Peritonealhöhle und entspricht meiner Anschauung, dass der frische Pankreassaft auch ohne besondere Aktivierung proteolytische Kraft habe. Wenn man weiter eine Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes mit steriler Galle oder 22 % igem Chlorcalcium vornimmt, so wird die Giftwirkung bedeutend gesteigert, so dass schon die intraperitoneale Injektion von 0.1 ccm pro kg Körpergewicht genügte, um die 4 Versuchshunde innerhalb weniger Tage zu töten. Es erscheint daher klar, dass die Giftigkeit des Pankreassaftes in engem Zusammenhang mit seiner proteolytischen Kraft steht.

Tabelle I.

Giftigkeit des Pankreassaftes.

Hund No.	Körpergew. kg.	Inj. Stelle	Fütterung d. Fistelhundes	Aktivierung des Pankreassaftes P. = Pankreassaft.	Filtration.	Inj. Menge p. kg. Körpergew. in ccm	Zeitraum innerhalb dessen letaler Ausgang erfolgte	Ausgang
34	4,2	intraper.	Reis	frisch	filtr.	1,2	18 St.	letal
31	6	„	„	P. 3 ccm mit 22 % $CaCl_2$ 0,3 ccm aktiv.	„	0,2	2 Tag.	„
35	4	„	„	P. 5 ccm mit Galle 3 ccm aktiv.	„	0,15	4 „	„
30	0	intrapankr.	„	P. 5 ccm mit 22 % $CaCl_2$ 2,5 ccm aktiv.	„	0,1	2 „	„
29	5,1	„	„	frisch	„	1,0	7 „	„
162	5,5	„	„	frisch	„	1,0	4 „	„
40	10,5	intraper.	„	P. 5 ccm mit 22 % $CaCl_2$ 3 ccm aktiv.	nicht filtr.	1,2	5 „	„
128	8,2	„	„	frisch	„	1,5	3 „	„
124	6,5	„	„	frisch	„	1,3	4 „	„

2. Ueber die Vergiftung mit Trypsin.

Wie oben dargelegt ist ein Zusammenhang der Giftigkeit mit der proteolytischen Kraft nachweisbar, dagegen war aber nach den bisherigen Mitteilungen die proteolytische Kraft des Pankreas-

saftes zu schwach und die vorhandene Menge zu gering, wie Lattes u. A. das ausführten, um eine plötzliche Entstehung der Pankreasnekrose zu erklären. Diese Ansicht zu widerlegen ist mir, wie ich noch genauer darlegen werde, im Laufe meiner Versuche gelungen. Ich fand nämlich, dass bei Aktivierung mit frischer Enterokinase die proteolytische Kraft des Pankreassaftes um das 440 fache zunimmt und dann 128 000 E. $\frac{37^\circ-37^\circ}{1\,\text{st.}-1\,\text{st.}}$ (nach Fuld-Gross) zeigt. Eine etwas geringere Zunahme der proteolytischen Kraft ergibt sich aus einer Aktivierung mit frischer Galle. Hierbei wird die proteolytische Kraft um das 150 fache gesteigert, auf 22 000 E. $\frac{37^\circ-37^\circ}{1\,\text{st.}-1\,\text{st.}}$ (n. Fuld-Gross).

Ueber das Zusammenwirken der Enterokinase und der Galle bei der Aktivierung der Eiweissverdauung durch den Pankreassaft sind anscheinend bisher noch keinerlei Mitteilungen über Versuchsergebnisse gemacht worden. Es gelang mir nun nachzuweisen, dass die proteolytische Kraft bei dem Zusammenwirken beider um das 360 fache gesteigert wird und also 394 000 E. $\frac{37^\circ-37^\circ}{1\,\text{st.}-1\,\text{st.}}$ beträgt. Das bedeutet also das 2½ fache der Summe jeder einzelnen Aktivierung. Diese Aktivierungskraft ist aber nicht nur im Reagensglase, sondern mit Hilfe der Pawlow'schen Duodenalfistel auch im lebenden Darmrohr nachweisbar. Damit ist erwiesen, dass die Möglichkeit einer Nekrotisierung der Gewebe durch Pankreassaft bezw. Trypsin durchaus vorhanden ist. Einen weiteren indirekten Beweis liefern aber meine noch w.u. zu behandelnden Erfolge mit der Immunisierung durch Trypsin und Pankreatin, ebenso ist der direkte Beweis zu erbringen durch experimentelle Erzeugung der Pankreasnekrose durch Pankreassaftvergiftung.

Dass das lebende Gewebe durch Trypsin nekrotisiert wird, ist bereits von Kirchheim und Oppenheimer nachgewiesen worden. Bei meinen Studien über bie Giftwirkung des Trypsins bei verschiedener Applikationsweise, habe ich nach einer Nachprüfung der letalen Dosis die verschiedenen Giftwirkungen des Trypsins und Pankreatins experimentell nachzuweisen getrachtet. In folgendem habe ich mich im wesentlichen darauf beschränken müssen, die Versuchsergebnisse in tabellarischer Übersicht zu geben.

1. Versuchsreihe. Ueber die letale Dosis.

Nach Oppenheimer und Achalme ist die letale Dosis

bei intraperitonealer Injektion von Trypsin je nach der Tierart verschieden. Die von mir bestimmten Zahlen stimmen annähernd mit denen genannter Autoren überein. Bei verschiedener Applikationsweise des 2 % igen Juva'schen Pankreatins und 2 % igen Grübler'schen Trypsins an verschiedene Tierarten erzielte ich die folgenden Ergebnisse, deren Mittelwerte hervorgehoben sind.

Tabelle II.

Tierart.	Anzahl der Vers.-tiere.	Applikations-ort.	T = Trypsin P = Pankreatin.	Verdünnung in %	Letale Injektionsmenge pro kg. Körperg.		Symptome.	Pathol.-anatom. Befund.
					Maximum und Minimum.	Mittel.		
Hunde	4	intraper.	T	2	2—0,5	1,2	Die Symptome waren überall die gleichen: Nasenbluten Haematurie, Glykosurie, Albuminurie, Apathie, Schlafsucht. Fast fieberfrei starb die Mehrzahl unter Kollaps von innerhalb 1 Stunde bis zu 6 Tagen.	Bei allen Tierarten und allen Versuchsfällen, sowohl bei Pankreatin als auch bei Trypsininjektion und den verschiedenen Applikationsweisen, mit nur graduellen Verschiedenheiten derselbe Befund: Nekrosenbildung und Blutung in Pankreas, Leber, Milz, Niere, Knochenmark, Magen, Darm, Netz usw. mit hämorrhagischem Exsudat in d. Peritonealhöhle und in einigen Fällen Fettgewebsnekrose.
	2	intrapankr.	T	2	1,5—0,5	1,0		
	7	intraper.	P	2	20,0—3,0	7,0		
	5	intrapankr.	P	2	15,0—5,0	6,0		
	3	intravenös.	P	2	20,0—8,0	14,0		
	5	subcutan.	P	2	30,0—10,0	18,0		
	3	per os	P	10	1300—1200	1260		
Kaninchen	2	intraper.	T	2	500—400	450		
	5	intraper.	P	2	1000—800	950		
Meerschweinchen	5	intraper.	T	2	850—650	730		
	5	intraper.	P	5	1500—1400	1450		
Mäuse	5	intraper.	P	2	1300—1000	1150		
Ratten.	2	subcut.	T	2	80—50	60		

Wie ersichtlich ist die letale Dosis nicht nur je nach der Tierart, sondern auch je nach der Anwendungsweise verschieden. Die Höhe der Dosis steigt etwa in der folgenden Reihenfolge auf: intraperitoneal, intravenös, subkutan und per os. Bei der letzteren beträgt die letale Dosis etwa das 200 fache der ersteren, doch kann ich mich nach meinen Erfahrungen nicht mit der Erklärung zufrieden geben, dass durch den Magensaft die Trypsinwirkung neutralisiert werde; in einer gesonderten Mitteilung werde ich in nächster Zeit auf diesen Umstand zurückkommen.

2. Versuchsreihe. Subkutane und intrapankreatische Injektion von Trypsin und Pankreatin

Die von Kirchheim und Oppenheimer nachgewiesene Verdauung des lebenden Gewebes durch Trypsin wurde durch

meine Versuche am Pankreas bestätigt und auch auf das Pankreatin erweitert. Es zeigte sich, dass selbst bei Durchführung strengster antiseptischer und aseptischer Massnahmen die Geschwürbildung bei subkutaner Injektion von Pankreassaft des Hundes, Trypsin- bezw. Pankreatinlösung an 12 Hunden, 5 Kaninchen und 2 Ratten und hämorrhagische Nekrosenbildung bei intrapankreatischer Injektion an 10 Hunden in fast 100 % der Versuchsfälle sich einstellten. Die Ergebnisse der Versuche sind in den nachfolgenden Tabellen (III und IV) zusammengestellt.

Tabelle III.

Tierart	Anzahl der Vers.-tiere.	Injek.-mittel in allen Fällen subkutan injiz.	Verdünnung der Injektionslösung in %	Inj. Menge pro. kg. Körpergew.	Erfolg.	Ausgang.
Hunde	3	Trypsin	2	1—2 mg	In allen Fällen a.d. injizierten Stelle hochgradige Nekrosenbildung.	Leichtgradige Vergiftungserscheinungen, wie Erbrechen, Appetitlosigkeit, Albuminurie; in einigen Fällen auch Hämaturie. Die Mehrzahl erholte sich allmählich.
	5	Pankreatin	4—8	8—12 „		
	2	Pankreassaft	rein	0,5 ccm		
	2	„	mit Galle aktiviert	0,2 „		
Kaninch.	2	Trypsin	2	10—20 mg		
	3	Pankreatin	4	30—40 „		
Ratten	2	Pankreassaft	rein	3,0 ccm		

Tabelle IV.

Hund No.	Injektions-mittel.	Verdünnung in %	Injekt.-menge in p. kg.	Symptome.	Ausgang.	Nekrosen-bildung.
1	Trypsin	2	0,5	Nasenbluten, Hämaturie, Glykosurie, Albuminurie, Apathie, Schlafsucht, geringgradiges Fieber. Letaler Ausgang unter Kollaps.	letal	+ +
2	„	2	1,5		letal	+ +
3	Pankreatin	2	0,5		erholt	+
4	„	2	1,0		erholt	+
5	„	2	3,0		erholt	+
6	„	2	15,0		letal	+
7	„	2	10,0		letal	+
8	„	2	12,0		letal	+
9	„	2	7,0		letal	+
10	„	2	5,0		letal	+

Bei diesen beiden Versuchen beobachtete ich die gleichen allgemeinen Symptome, und auch die pathologischen Befunde waren die gleichen wie bei der Trypsinvergiftung, mit Ausnahme der lokalen Nekrosenbildung, über welchen Gegenstand w. u. gesondert berichtet werden wird.

3. Versuchsreihe. Ueber die hämorrhagische Wirkung.

Die hämorrhagische Wirkung des Trypsins, wie sie von Klebs, Seiz und Oppenheimer beobachtet wurde, konnte auch ich klinisch beobachten und experimentell nachweisen. Die Blutung tritt am stärksten an der Injektionsstelle, aber auch in mässigem Grade an entfernteren Stellen, wie Leber, Milz, Nieren usw. auf. Bei meinen Untersuchungen auf die Fragestellung, ob es einen hämorrhagisierenden Stoff im Trypsin ausser dem proteolytischen gäbe, zeigte sich mir deutlich ein paralleler Zusammenhang des letzteren mit der hämorrhagischen Wirkung und zwar wurde erstere durch die Trypsinimmunisieruug deutlich gehemmt. Dass ausser der proteolytischen Kraft im Pankreassaft auch ein hämorrhagischer Giftstoff vorhanden sei, wie Bamberg behauptete, oder dass es ein hämorrhagisch wirkendes Hämolysin im Pankreassaft gebe, wie Friedemann das annimmt, habe ich nicht bestätigt gefunden.

4. Versuchsreihe. Ueber andere Giftwirkungen auf das Blut.

Weiterhin stellte ich einige Untersuchungen über die hämolysierende Wirkung, die auf Kaninchenhämolysin hemmende Wirkung, die die Blutkoagulation hemmende Wirkung und die Veränderung der weissen und roten Blutkörperchen durch Trypsin und Pankreatin an. Das angewandte hämolytische System ist Pankreassaft, hochgradig verdünnte Trypsinlösung, 5 % ige Erythrozytenlösung von Hammelblut und Komplement des Meerschweinchenblutes. Es zeigte sich nun, dass je nach dem Verdünnungsgrad die Wirkung eine geradezu entgegengesetzte sein kann. Während selbst die 5 % ige Lösung von Trypsin eine schwachhämolysierende Wirkung zeigt, wirkt eine 1—0.6 % ige Lösung auf die Hämolysierung des Kaninchenhämolysins hemmend, wie Tabelle V. zeigt.

Tabelle V.

Hämolysierende Wirkung und die auf Kaninchenhämolysin hemmende Wirkung des Trypsin.

Verdünnung d. Trypsin in %	Trypsinlösung in ccm	Komplement in ccm	Zeit und Temp. bei Komplementverbindung	5 % Hammelbluterythrocyten in ccm	1600 fache verdünnte Haemolysin, deren haemolytischer Wert 300 fach. in ccm.	Ergebnis	
						bei d. 2 St. im 37°C	bei d. 24 St. im Eiskammer
5	1.0	—	—	1.0	—	nicht	fast komp.
2.5	1.0	—	—	1.0	—	nicht	etwas gelöst
1.0	1.0	—	—	1.0	—	nicht	spärlich
0.5	1.0	—	—	1.0	—	nicht	spurweise
0.25	1.0	—	—	1.0	—	nicht	spurweise
0.1	1.0	—	—	1.0	—	nicht	unlöslich
0.1	1.0	0.1	1 St. 37°C	1.0	1.0	nicht	—
0.5	1.0	0.1	"	1.0	1.0	nicht	—
0.25	1.0	0.1	"	1.0	1.0	nicht	—
0.125	1.0	0.1	"	1.0	1.0	schw. lös.	—
0.1	1.0	0.1	"	1.0	1.0	komp. lös.	—
0.075	1.0	0.1	"	1.0	1.0	komp. lös.	—
Kontrolle	—	—	—	1.0	1.0	komp. lös.	—
	0,01 % 1 ccm	—	—	1.0	—	unlös.	—
		0.1	—	1.0	1.0	komp. lös.	—

Diese auf das Kaninchenhämolysin hemmende Wirkung ist nicht spezifisch für das Trypsin und Pankreatin, sondern auch anderen Eiweissarten, wie Pepton, Kasein, Albumin u.a. eigen; wir können uns daher hier nicht weiter auf diesen Gegenstand einlassen.

Es wurde weiter auch die Wirkung des Trypsins auf die Blutkoagulation in Tierversuchen und im Reagensglase nach der Bürker'schen Methode bestimmt und es zeigte sich in allen Fällen eine deutliche Verlangsamung der Koagulierbarkeit, in einigen Fällen war diese sogar nach 12 Stunden nur noch eine sehr geringe.

Diese hämolytische und die Blutkoagulierbarkeit herabsetzende Wirkung verstärken weiterhin die hämorrhagische Wirkung und führen so zur Nekrosenbildung und endlich zum Untergange des lebenden Organismus.

3. Vergleich der Symptomatologie und Pathologie der klinisch und experimentell erzeugten Fälle.

In der japanischen Literatur ist die Zahl der klinisch mitgeteilten Fälle noch sehr gering. In der Miyake'schen Klinik kamen jedoch innerhalb 15 Jahren 41 Fälle von Pankreatitis, darunter 4 Fälle von akuter hämorrhagischer Pankreasnekrose nach Mitresektion des Pankreas bei Magenkrebs zur Beobachtung.

Die bedeutenderen Symptome und pathologischen Befunde waren bei diesen 4 Fällen die folgenden:

Die Krankheit beginnt plötzlich mit intensiven und bohrenden Schmerzen im Epigastrium, verläuft sehr akut unter geringer Steigerung der Körpertemperatur und endeten 2 der Fälle unter Kollaps und 2 nach Bewusstlosigkeit. Meist ist Albuminurie nachweisbar, dagegen nicht Glykosurie oder Hämaturie. Die lokale Obduktion ergab hochgradige und ausgedehnte Blutungen und hämorrhagische Nekrose am Pankreas mit Fettgewebsnekrose und allgemeine Peritonitis mit hämorrhagischem Exsudat.

Die bisher von zahlreichen Klinikern über Symptomatologie und Pathologie dieser Krankheit gemachten Angaben stimmen im allgemeinen mit den von uns gemachten Beobachtungen überein. Um nun die Symptome und pathologischen Befunde bei klinischen und experimentell erzeugten Fällen zu vergleichen und weiter auf diesem Wege eingehende Forschungen zur akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose anzustellen, versuchte ich experimentell in 98 Fällen an Hunden, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratten, und Mäusen durch Injektion von Pankreassaft des Hundes, Trypsin, Pankreatin, durch Resektion des Pankreas ohne Nähte nach dem Fressen in 8 Fällen, durch intraperitoneale Eingiessung von Pankreasbrei in 7 Fällen und intrapankreatische Injektion der sterilen Galle in 3 Fällen die Krankheit zu erzeugen.

Die Symptome und pathologischen Befunde dieser künstlich erzeugten Fälle waren den oben genannten klinischen ganz gleich. Hinzutraten: hochgradige Schmerzhaftigkeit (die Tiere rollten und wälzten sich oder nahmen die Bauchlage ein und schrieen fortwährend). Austreten kalten Schweisses, Zittern des ganzen Körpers, Uebelkeit und Erbrechen, Abblassen der Lippen und Extremitäten, seichte Atmung, dann Atemnot, frequenter und schwacher Puls, alsdann Seitenlage, Pupillenerweiterung und schliesslich

das Ende unter Kollaps oder Apathie. Die Körpertemperatur war dabei nur wenig oder garnicht gesteigert. Zur Beobachtung kamen weiter: Diarrhoe mit okkulter Blutung oder hartnäckige Obstipation, Albuminurie in fast allen Fällen, Glykosurie in 80 % der Fälle (Best. nach Pavy-Sahli), Hämaturie in 46 %, Hämatemesis.

Tabelle VI.

Blutbefund bei d. Trypsininjektion, (Hund No. 59)
(1 Fall unter 3 Hunden und 2 Kaninchen,)

Experiment	2 % Trypsinlösung 1 mg pro kg intraperitoneal injiziert, am 6. Tage letal.					
	Blutaufnahme	Vor d. Vers.	1. Tag	2. Tag	4. Tag	6. Tag
Weisse Blutkörperchen	Zahl d. weissen Blutkörperchen	10 200	28 400	19 000	11200	4 000
	Grosse mononukl. Leukozyten u. Uebergangsform %	3.5	2 0	5.0	12.0	21.
	Grosse u. kleine Lymphozythen %	20.5	11.5	13.5	21.0	35.0
	Polynuk. neut. L. %	75.0	84.0	79.1	65.2	41.5
	Polynuk. eosin. L. %	1 0	0.5	0.5	0.7	0.3
	Basoph. L. %	0.5	0.4	0.4	0.5	1.0
	Türk'sche Reizform %	0	1 6	1.5	0.5	0.5
	Hämoglobingehalt (nach Sahli)	85	65	50	40	32
Rote Blutkörperchen.	Zahl der roten Blutkörperchen.	642 Mill.	436 M.	425 M.	425 M.	365 M.
	Formveränderung.	—	Poekilocytose Anisocytose	dto.	Poekilocytose Anisocytose Granulabildung.	dto.
	Blutgerinnbarkeit. (nach Bürker)	5 Min.	8 Min.	15 Min.	1 St.	2.5 St.

Die von Kirchheim von Anfang an beobachtete Leukopenie habe ich nicht bestätigt gefunden. Die Zahl der weissen Blut-

körperchen (n. Thoma-Zeiss) vermindert sich entweder allmählich von Hyperleukozytose (45 000 in 1 ccm) bis zur Leukopenie (4 000 in 1 ccm) oder es blieb überhaupt ständig Hyperleukozytose (in 6 Fällen) vorhanden, wie aus der nachstehenden Tabelle hervorgeht, in der auch der Hämoglobingehalt und die Blutgerinnbarkeit (n. Bürker) berücksichtigt sind.

Die grossen mononukleären Lymphozyten und Uebergangsform neigen, parallel zu dem Uebergang von Leukozytose zur Leukopenie zur Vermehrung und zwar beträgt diese Vermehrung in einigen Fällen das 5—6 fache der normalen Zahl. Die kleinen Lymphozyten vermindern sich bei Leukozytose und vermehren sich bei Leukopenie um etwa das Doppelte, dagegen die polynukleären neutrophilen Leukozyten das entgegengesetzte Verhalten zeigen. In geringem Umfange neigen die eosinophilen und basophilen Leukozyten zur Vermehrung. Die Türk'sche Reizungsform ist nur im Anfangsstadium nachweisbar. Die Zahl der roten Blutkörperchen dagegen sinkt rasch herab, es tritt Poekilozytose und Anisozytose ein. Ebenso sinkt auch der Hämoglobingehalt (n. Sahli) rasch auf 40—15 herab. Die Koagulierbarkeit des Blutes verspätet sich deutlich wie die Tabelle.

Bei Obduktion werden Fettgewebsnekrose, hochgradige Blutung und Hyperämie und Verwachsungen an Netz, Mesentherium und Peritoneum und blutiges Exsudat in der Peritonealhöhle konstatiert. Am Pankreas sind makroskopisch und mikroskopisch hochgradige Blutung, Nekrose und Fettgewebsnekrose bei den Versuchen mit intrapankreatischer Injektion, sowie auch bei denen mit intraperitonealer und intravenöser Injektion, nachweisbar. Auch mässig starke Veränderungen an Leber und Milz sind makroskopisch wie mikroskopisch als hämorrhagisch-nekrotische, trübe Schwellungen festzustellen. Auch an Nieren, Knochenmark, Gefässen, Magen und Darm werden meist Blutungen und nekrotische Veränderungen in gewissem Umfange festgestellt. Daraus, dass das charakteristische Kennzeichen der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose hauptsächlich Blutung und Nekrosenbildung ist und dass ausser der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose im Pankreas selbst sich die nämlichen Veränderungen auch in Leber Milz, Niere usw. zeigen, dürfte sich ergeben, dass es sich hier nicht um eine auf den Pankreas lokali-

sierte, sondern um eine allgemeine toxische Affektion handelt.

4. Studien über die Todesursache bei der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung.

Noch bis zum heutigen Tage sind die Anschauungen über die Todesursache bei der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung sehr verschieden und nur hypothetisch, jeder festeren Grundlage entbehrend. v. Bergmann, Gulecke, Lattes u.A. hielten die Eiweissverdauung des lebenden Gewebes durch das Trypsin mit nachfolgendem Schock für die Todesursache, dagegen suchten Friedberger, Kirchheim, Eggstein u.A. diese Ursache in einer Anaphylaxie durch Verdauungsprodukte und Nicolle, Goodpasture (1918), Bredly (1918) und Jawlow (1918) als solche eine Intoxikation durch Eiweisszersetzungsprodukte annehmen.

Aus Untersuchungen über die Giftigkeit des Trypsins habe ich die Ueberzeugung gewonnen, dass allein durch die Giftwirkung des Trypsins schon der lebende Organismus getötet werden kann. Um nun aber weiter den Wert dieser verschiedenen Ansichten nachzuprüfen und mir so auf experimenteller, sicherer Grundlage ein Bild von den Todesursachen zu schaffen, führte ich die nachstehend behandelten Versuchsreihen aus.

1. Versuchsreihe. Ueber die Intoxikation durch Zersetzungsprodukte des lebenden Eiweisses.

Wenn die Todesursache in einer Intoxikation durch Zersetzungsprodukte des lebenden Eiweisses durch Trypsinverdauung zu suchen ist, so müsste man durch Injektion des Blutserums und Harnes eines nekrotisierten Tieres ein gesundes Tier töten können. Von diesem Gedanken ausgehend erzeugte ich zunächst durch intrapankreatische Injektion von Trypsin an Hunden akute hämorrhagische Pankreasnekrose, alsdann injizierte ich das den nekrotisierten Tieren 5 entnommene Serum intraperitoneal bezw. subcutan an 13 Mäuse. Das aufgenommene Serum wurde erst nach 24 Stunden injiziert, um eine Vergiftung mit dem Serumgift auszuschliessen. Die Versuche wurden immer unter

Tabelle VII.

Ueber die Giftigkeit des Serums von Hunden, an denen experimentell akute haemorrhagische Pankreasnekrose erzeugt wurde.

Tier No.	Datum d. Blutaufnahme v. d. Hunden n. d. Pankreatin-injektion.	Zeitdauer n. d. Blutaufnahme in St.	Inj. Stelle v. Serum	Inj. Menge ccm.	Symptome	Ausgang.	Patholog. Befund
292	vor d. Injektion	24	Intraper.	1.0	n. b.	gesund	—
293		24	Subkut.	1.0		gesund	—
294	1. Tag	30	Intraper.	1.0	Kurzatmigkeit	erholt	—
295		30	Subkut.	1.0	Unruhe	erholt	—
296	2. Tag (Der Hund am Abend gestorben unter typischen Symptomen)	24	Intraper.	1.0	Direkt nach d. Inj, n. b. aber 30 Min. n. d. Inj. plötzlich Unruhig.- Kurzatmigkeit, Cyanose an d. Lippe u. Extremitäten, Exitus unter Kollaps oder Apathie mit Seitenlage.	3 St. let.	Keine besondere Veränderung nachweisbar.
297		24	Subkut.	1.0		5 „ let.	
298		26	Intraper.	1.0		12 „ let.	
299		26	Subkut.	1.0		5 „ let.	
300		26	Subkut.	1.0		4 „ let.	
301		28	Intraper.	1.0		8 „ let.	
302		28	„	1.0		2. Tag let.	
303		35	„	1.0		2 St. let.	
304		35	Subkut.	1.0		6 „ let.	
305	1. Tag	2[illegible]	Intraper.	1.0	Kurzatmigkeit, Unruhe	erholt	—
306		26	Intraper.	1.0		erholt	—
307		26	Subkut.	1.0		erholt	—
308	1. Tag	25	Intraper.	1.0	Kurzatmigkeit, Unruhe	erholt erholt	— —
309	2. Tag	24	Intraper.	1.0	20 Min. n. d. Inj. Kurzatmigkeit, Unruhe, Cyanose, Seitenlage, Kollaps.	1 St. let.	Keine besond. Veränd.
310		24	Subkut.	1.0		2 „ let.	
311		26	„	1.0		4 „ let.	
312		26	Intraper.	1.0		erholt	
313		29	Subkut.	1.0		4. St. let.	
314	3. Tag	24	Intraper.	1.0	Kurzatmigkeit u. Mattigkeit.	erholt	—
315		24	Subkut.	1.0		erholt	—
316		24	Intraper.	1.5		erholt	—
317		24	Intraper.	2.0		erholt	—

Als Kontrolle injizierte ich 2.0 ccm Serum des gesunden Hundes zu 10 Mäusen intraperitoneal oder subkutan 24 St. nach Blutaufnahme. Keines der Tiere zeigte irgendwelche bemerkenswerte Veränderung.

Kontrolle ausgeführt und zur Kontrolle das Serum des gesunden Hundes und physiologische Kochsalzlösung injiziert.

Wie aus der Tabelle hervorgeht, starben die Tiere nach der Seruminjektion sämtlich nach 2—12 Stunden in den Fällen, in denen das Serum von solchen Hunden stammte, die unter starken Erscheinungen zugrunde gegangen waren. In diesen Fällen kamen die Vergiftungssymptome, wie Atemnot, Cyanose der Lippen und Extremitäten, Seitenlage und schliesslich Apathie oder Kollaps sehr schnell in Erscheinung. In den Fällen aber, in denen das Serum von Hunden stammte, bei denen die Nekrotisierung keine so hochgradige war, war auch die Vergiftung durch Uebertragung des Serums keine so starke.

Dieses Ergebnis könnte die Annahme der Vergiftung durch die Zersetzungsprodukte des Eiweisses als Todesursache bei der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bestätigen, es ist indessen sehr schwer nachzuweisen, welcher Natur dieser Giftstoff ist. Bei der drastischen Wirkung, hervorgerufen durch Injektion des Harns erkrankter Tiere auf gesunde Mäuse, stellten sich Anzeichen von Ammoniakvergiftung ein, sodass ich diese Ergebnisse hier ausschliessen will und behalte ich mir vor an anderer Stelle noch einmal gesondert auf diesen Gegenstand zurückzukommen.

2. Versuchsserie. Anaphylaxie als Todesursache.

a) aktive Sensibilisierung.

Um die Anschauung, danach die Todesursache in Anaphylaxie zu suchen sei, nachzuprüfen, benützte ich Grübler'sches Trypsin und Juva'sches Pankreatin und injizierte diese zur Sensibilisierung an 20 Meerschweinchen intraperitoneal in sehr geringen Mengen u. z. Trypsin 1 — 100 mg p. kg. Körpergewicht und Pankreatin 0.5—20 mg p. kg. Körpergewicht. Nach 20 Tagen ging ich an eine Reinjektion und zwar injizierte ich 300—400 mg Trypsin und Pankreatin in Mengen von 700—800 mg p. kg. Körpergewicht, also bis nahezu an die letale Dosis. Dabei konnte ich in keinem der 20 Fälle echte Anaphylaxie beobachten.

Tabelle VIII.

Ueber die Anaphylaxie als direkte Todesursache der akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose.

T. = Trypsin. P. = Pankreatin (Aktive Sensibilisierung) Meerschweinchen.

Tier No.	Körpergewicht gr.	Sensivilisierung		Inkubations-zeit	Reinjektion		Ausgang
		Inj. Menge p. kg. Körp.-gew. in mg.	Inj. Stelle		Inj. Menge p. kg. Körp.-gew. in mg.	Inj. Stelle	
216	610	1 % T 100	Intraper.	20 Tage	2 % T 300	Intraper.	gesund
217	600	„ 100	„	„	„ 300	„	gesund
218	320	„ 50	„	„	„ 300	„	gesund
219	300	„ 50	„	„	„ 200	„	gesund
220	305	„ 30	„	„	„ 200	„	gesund
227	550	„ 10	„	„	„ 300	„	gesund
228	620	„ 5	„	„	„ 300	„	gesund
229	380	„ 5	„	„	„ 380	„	letal (2. Tage)
230	560	„ 3	„	„	. 300	„	gesund
231	620	„ 1	„	„	„ 300	„	gesund
221	315	1 % P 10	„	„	5 % P 500	„	gesund
222	310	„ 10	„	„	„ 800	„	gesund
223	300	„ 5	„	„	„ 500	„	gesund
224	300	„ 5	„	„	„ 800	„	let. (7. Tage)
225	290	„ 5	„	„	„ 1000	„	let. (7. Tage)
226	500	„ 20	„	„	„ 700	„	gesund
232	650	„ 3	„	„	„ 600	„	gesund
233	530	„ 1	„	„	„ 600	„	gesund
234	605	„ 1	„	„	„ 550	„	gesund
235	530	„ 0.5	„	„	„ 600	„	gesund

b) passive Sensibilisierung.

Zur passiven Sensibilisierung verwendete ich Blutserum von mittels Trypsin und Pankreatin in Mengen von 500—800 mg.p. kg. Körpergewicht (d.i. etwa das 70—110 fache der letalen Dosis) immunisierten Hunden zur intraperitonealen Injektion an Meerschweinchen. Nach 12 Stunden ging ich dann an eine Reinjektion von diesmal Pankreatin in Mengen von 300—600 mg (über halbe Menge der letalen Dosis) p. kg. Körpergewicht an 5 Meerschweinchen. Auch hier war nichte in einziger Fall von Anaphylaxie zu beobachten.

Tabelle IX.

Ueber die Anaphylaxie als Todesursache der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose.

(Passive Sensibilisierung) Meerschweinchen.

Tier No. (Meerschw.)	Körpergewicht in gr	Sensibilisierung			Inkubationszeit	Reinjektion		Ausgang
		Immunis. Menge an Hunden p. kg. Körpergewicht in mg.	Inj. Serummenge in ccm	Injek.-stelle		Inj. Menge p. kg. Körpergew. in mg.	Injek.-stelle	
236	300	P 800	0.1	Intraper.	12 St.	5 % P 500	Intraper.	gesund
237	520	P 800	0.3	„	„	„ 600	„	gesund
238	610	P 800	0.3	„	„	„ 600	„	gesund
239	300	P 500	0.5	„	„	„ 330	„	gesund
240	340	P 500	1 0	„	„	„ 600	„	gesund
241	290	P 800	1.0	„	„	„ 340	„	gesund
242	300	P 800	2.0	„	„	„ 500	„	gesund
243	280	P 800	3.0	„	„	„ 530	„	gesund

Auch bei weiteren Versuchen mit kombinierter Immunisation, so wie ich sie im IV. Abschnitt noch genauer darstelle, konnte kein Fall von Anaphylaxie beobachtet werden.

Nach den Ergebnissen meiner Versuche kommt also Anaphylaxie als Todesursache nicht in Frage, sondern es ist m. E. eher als alle andere Möglichkeiten eine Vergiftung mit den Zersetzungsprodukten des lebenden Gewebes durch Trypsinverdauung anzunehmen. Zweifellos spielt das Trypsin die Hauptrolle.

5. Ueber den Zusammenhang der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose mit der Pankreassaftvergiftung.

Mehrere Forscher betrachten die akute hämorrhagische Pankreasnekrose bisher nur als eine lokale Affektion des Pankreas. Da aber die bei dieser Krankheit im Pankreas auftretenden Veränderungen auch in Leber, Milz, Nieren und Knochenmark nachweisbar sind und diese Veränderungen auch in derselben Ausbreitung bei experimenteller Erzeugung dieser Krankheit

auftreten, so liegt es nahe anzunehmen, dass es sich hier um eine vom Pankreas ausgehende, allgemeine Pankreassaft- und zwar vornehmlich Trypsinvergiftung handelt. Diese meine Annahme ist für die Prophylaxie und Therapie von grosser Wichtigkeit, daher habe ich die bei der experimentellen Erzeugung dieser Krankheit auftretenden Veränderungen ausser am Pankreas auch an Leber, Milz, Niere usw. makroskopisch und mikroskopisch einer Untersuchung unterzogen, deren Ergebnisse in der nachstehenden Tabelle zusammengestellt sind.

Tabelle X.

Tier No.	Tier-Art	Körpergewicht kg.	Injektion		Symptome	Ausgang.	Pathol.-anatom.-Befund.
			Stelle	Menge			
40	Hund	4.0	Subk.	2 ccm d. mit $CaCl_2$ aktiv. Pankreassaft	Die Symptome waren überall die gleichen: kurzatmigkeit, kalter Schweiss, Seitenlage, Nasenblutung u. Exitus unter Kollaps; oder auch d. Hiere magerten stark bei Fressunlust ab u. hochgradige Albuminurie, Hämaturie, Glykosurie, Hyperleukozytose u. nach mehreren Tagen unter Apathie Exitus. In allen Fällen geringe od. keine Temperaturerhöhung.	am 5. Tag letal	Bei allen Tierarten u. in allen Versuchsfällen mit graduellen Verschiedenheiten derselbe Befund: Ausgedehnte Nekrosenbildung an der Injektionsstelle, Nekrosenbildung u. Blutung im Pankreas, Leber, Milz, Niere, u. Knochenmark, Blutung in Magen-u. Darmschleimhaut, Peritonitis mit hämorrhagischen Exsudat, in einigen Fällen Fettgewebsnekrose am Pankreas u. Netz u. mikroskopisch auch an Leber.
128	Ratte	0 1	„	2 ccm frischer Pankreassaft		am 8. St. letal	
124	„	0.15	„	„		am 11. St. letal	
19	Hund	5.3	„	2.5 ccm 2 % ige Pankreatinlös.		am 5. St. letal	
44	„	3.0	Intravenös	2 ccm „		am 5. Tag letal	
21	„	5.0	Subkutan	5 ccm „		am 10. Tag letal	
38	„	4.5	Intravenös	3 ccm „		am 10. Tag retten	
68	„	7.7	Subkutan	2 ccm „		am 6. Tag letal	
72	„	5 2	„	1 ccm „		nach 18 Tage geheilt	
96	Kaninchen	1.5	„	2 ccm 15 % ige Pankreatinlös.		am 3. Tag letal	
99	„	1.2	Intravenös	8 ccm 10 % ige „		nächsten Morgen let.	
115	Meerschweinchen	0.2	Subkutan	3 ccm „		am 2. Tag letal	
117	„	0.2	„	2 ccm „		am 7. Tag geheilt	

6. Ueber die Vergiftung mit Steapsin.

Nach Balser, Hess, Munk, Santini u.A. ist die Aetiologie dieser Krankheit in einer Seifenvergiftung durch Steapsin zu suchen. Ich prüfte diese Anschauung nach durch eingehende Versuche mit intrapankreatischer und intraperitonealer Injektion von Olivenöl (n. Hess) und mit Aktivierung der Lipoidverdauungskraft durch Enterokinase und Galle.

Bei der Injektion von 3—5 ccm Olivenöl ging keines der drei Versuchstiere ein. Wenn intrapankreatisch injiziert, zeigte sich leichtgradige Glykosurie, wenn intraperitoneal injiziert, Albuminurie und Schwächung der Fresslust. Bei Reoperation waren leichtgradige Fettgewebsnekrose und geringe Blutungen am Pankreas und Netz zu beobachten. Hier ist der Unterschied zwischen Steapsin-und Trypsinvergiftung sehr deutlich.

Viele Autoren scheinen auf die Aktivierung der Lipoidverdauungskraft des Pankreassaftes durch die Galle als Aetiologie dieser Affektion besonderen Wert zu legen. Aus meinen Versuchen über die Aktivierung der Lipoidverdauungskraft des Pankreassaftes mit Galle und Enterokinase (Methode Volhard-Stade) beträgt diese Aktivierung bei Aktivierung mit der Galle nur etwa das 2 fache vor der Aktivierung (66,8 %), eine Aktivierung mit Enterokinase ist fast erfolglos (9,8 %) und auch die Aktivierung mit Enterokinase und Galle bringt keine Erhöhung über die Aktivierungskraft der Galle. Diese geringe Aktivierung kann unmöglich einen Anhaltspunkt für das plötzliche Auftreten dieser Krankheit geben.

Die Giftigkeit des Steapsins scheint nach allem ausser Zweifel, doch ist seine Bedeutung für die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose neben dem Trypsin eine mehr untergeordnete.

7. Ueber die Vergiftung mit Amylopsin.

Ueber die Bedeutung des Amylopsins für die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung fand ich in der mir zur Verfügung stehenden Literatur keinerlei Aufklärung. Durch eingehende Untersuchungen konnte ich eine schwache Giftwirkung der Pankreasdiastase nachweisen.

Bei intraperitonealer Injektion von grossen Mengen an 2

Hunde und 1 Kaninchen und zwar 2 500—5 000 mg p. kg. Körpergewicht Kashiwagi'scher Diastase beobachtete ich mässige Hyperämie und Blutung in Leber, Netz und Darm, hämorrhagisches Exsudat in der Peritonealhöhle und Albuminurie.

Studien über die Aktivierung der Diastaseverdauung des Pankreassaftes durch Enterokinase (n. Wohlgemuth) zeigten mir eine Zunahme der Verdauungskraft um nur das 2 fache auf 106 E. $\frac{37°-37°}{1st.-18st.}$, während Aktivierung mit Galle geringfügig und mit Galle und Enterokinase keine Erhöhung über die Aktivierungskraft der Enterokinase bringt.

Immunisierungsversuche mit Pankreasdiastase nach Schulze, Ascoli, Saeki und Wago gelangen recht gut.

Aus diesen Ergebnissen geht hervor, dass wir dem Amylopsin eine, wenn auch nur geringe Bedeutung für die Aetiologie dieser Affektion nicht absprechen können.

8. Andere aetiologische Ursachen.

Seit Devoto (1899) wurde die Bakterieninfektion als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose von verschiedenen Autoren, so von Jackson, Ernst, Hlava u.A. angenommen. Polya und Wohlgemuth glaubten diese in ihrer Wirkung auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes zu sehen und schufen so eine Verbindung zwischen der Fermenttheorie und der Theorie der Bakterieninfektion. Dagegen gelang es mir mit Hilfe der Methoden von Fuld-Gross und Söhrensen, sowie von Tierversuchen nachzuweisen, dass der frisch aufgenommene inaktivierte Pankreassaft allein durch die Wirkung selbst stark virulenter Bakteria, wie Bacterium coli commune, Staphylokokken und Streptokokken nicht aktiviert wird und das selbst nicht durch Zusammenwirken mit der Galle und der Enterokinase.

Daraus ist zu ersehen, dass es gewisse Unterschiede zwischen der durch Bakterieninfektion und durch intrapankreatische Injektion von Trypsin erzeugten Pankreasnekrose, sowohl was die Symptomatologie als auch was den pathologischen Befund angeht, gibt. Wenn man also der Theorie der Bakterieninfektion als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose zustimmen wollte, so kann das nicht ohne weitgehende Vorbehalte geschehen.

Die Anschauung, dass diese Krankheit durch eine bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes verursacht werde, ist nicht zutreffend.

Weiterhin ist der von Thevnot, Hofmann, Hlava, Jenkel u.A. beobachteten Embolienbildung Erwähnung zu tun, die genannte Verfasser als Aetilogie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose ansehen. Hierzu Stellung zu nehmen bin ich ausserstande, da mir ähnliche Fälle nicht vorgekommen sind. Als seltener Fall wäre jedoch diese Erscheinung im Auge zu behalten.

9. Ueber das veranlassende Moment und die Disposition.

Als veranlassendes Moment der klinischen akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose sind die folgenden drei Umstände anzusehen:

1) Eindringen des Pankreassaftes in die Peritonealhöhle durch Verwundung, Operation oder durch ein perforierendes Magendarmgeschwür.

2) Bei Erkrankung des Ductus pankreaticus und D. choledocus (Gallensteinleiden, Eindringen von Würmern, usw.) und bei Duodenalverengerung usw, haben Galle und Enterokinase das Bestreben in den Pankreas einzudringen.

3) Infektion des Pankreas von aussen her, durch Bakterien, perforierende Magen-und Darmgeschwüre usw.

Als Disposition gelten klinisch wie experimentell allgemeine, sowie lokale Fettleibigkeit, Alkoholismus, Arteriosklerose, Syphilis, Anomalia am Ductus pankreaticus und D. cholodocus usw.

Zusammenfassung:

Wenn wir die Ergebnisse der bisherigen Untersuchungen kurz zusammenfassend auf die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose schliessen, so ergibt sich zunächst einmal, dass diese Krankheit als eine Affektion durch den Pankreassaft und hauptsächlich das Trypsin verursacht, und zwar nicht als eine lokale, sondern eine allgemeine Pankreassaftvergiftung anzusehen ist. Auch die Todesursache ist mittelbar in einer Trypsinvergiftung zu suchen und als

unmittelbare Todesursache die Vergiftung mit den durch die Verdauung des lebenden Gewebes durch das Trypsin entstandenen Eiweisszersetzungsprodukten anzusehen.

Auf Grund dieser Anschauung allein ist es wissenschaftlich rationell den Weg zu einer erfolgversprechenden Prophylaxie und Therapie dieser Affektion durch Trypsinimmunisierung zu erforschen.

III. Ueber die verdauende Wirkung des Pankreassaftes mit besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Forschung zur akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose.

1 Zur Frage der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes.

Die Anschauung, nach der der frische Pankreassaft ohne eine besondere Aktivierung (durch Enterokinase, Galle usw.) keine proteolytische Kraft entfalten könne, ist seit Heidenhain (1875) und Pawlow allgemein verbreitet und von Forschern wie Delezenne, Frouin, Popielsky, Babkin, Prym, Bayliss, Starling u.A. für den Tier-Pankreassaft und von Glässner, Eppinger, Wohlgemuth u. A. für den Menschen-Pankreassaft nachgeprüft und befestigt, aus den Lehrbüchern als feststehende Tatsache zu entnehmen. Demgegenüber teilten schon Pawlow, Jablonski und Wassiljew mit, dass die proteolytische Kraft des Pankreassaftes beim Hunde durch Fütterung mit Fleisch und Milch gesteigert werde, dass diese proteolytische Kraft aber bald nach Aufgabe dieser Fütterung wieder nachlasse. Pawlow und Schepowalnikow teilten daher die Ansicht mit, dass der frische Pankreassaft ohne Aktivierung durch Enterokinase Eiweiss nicht verdauen könne, dass aber der Pankreassaft, bei Fütterung mit Fleisch und Milch, auch ohne Aktivierung diese Möglichkeit habe.

Die Frage, warum der Pankreassaft desselben Tieres zeitweise aktiv und zeitweise nicht zur Wirkung komme, beantwortete Babkin dahin, dass die Konzentration des Pankreassaftes eine wechselnde sei, Bayliss und Starling nahmen zu ihrer Erklärung, ausser Trypsin, Amylopsin und Steapsin, noch ein

neues Ferment, das Erepsin, an und Camus und Gley erklärten diese Erscheinung mit einer intrapankreatischen Aktivierung. Diese Erklärungen scheinen mir aber den Kern der Frage nur wenig zu berühren. Es ist auch zu berücksichtigen, dass die von genannten Forschern angewendete Mett'sche Methode gewisse w.u. noch zu behandelnde Nachteile hat, die Bestimmung einer vorhandenen äusserst schwachen proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes nicht zulässt, denn es ist schwer anzunehmen, dass wenn bei gewöhnlicher Fütterung eine proteolytische Kraft nicht vorhanden ist, durch Fleisch, Milch und Brotfütterung eine solche entstehe. Möglich dagegen ist, dass bei Fleisch-, Milch-und Brotfütterung eine Zunahme der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes parallel zur Konzentration des letzteren vor sich gehe. Da eine eingehende und genaue Untersuchung zu dieser Frage wissenschaftlich ebenso interessant als klinisch wertvoll ist, habe ich in nachfolgendem die von mir angestellten Versuche, die unter peinlichsten Vorsichtsmassregeln und unter Berücksichtigung aller wesentlichen Momente, wie Fütterung, einwandsfreie Aufnahme des Pankreassaftes, Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration usw. durchgeführt wurden, in Kürze beschrieben.

a) Untersuchungsmethodik.

Als temporäre Fistel wählte ich die Bernhard'sche und als permanente die Pawlow'sche Fistel. Auf die Aufnahme des Pankreassaftes wurde alle erdenkliche Sorgfalt verwendet, insbesondere wurde eine Berührung des Saftes mit Haut und Haaren vermieden, um eine Aktivierung von dieser Seite aus völlig auszuschliessen.

Zur Prüfung der proteolytischen Kraft kamen drei Methoden, die von Fuld-Gross, Mett und Söhrensen, in Anwendung.

Modifikation der Methode Fuld-Gross: Diese Methode hat eine Fehlerquelle. Das in Anwendung gebrachte Kasein schlägt in der Regel nur bei bestimmter Wasserstoffionenkonzentration nieder und die Trypsinverdauung wird bei bestimmter Wasserstoffionenkonzentration gehemmt oder auch aktiviert, es sind also besondere Vorsichtsmassregeln notwendig. Ich neutralisierte 0.1 g Merck'sches Kasein mit 0.05 g Natrium carbonicum in 50.0 ccm destilliertem Wasser und nach dem Kochen fügte ich einige Tropfen

einer 1 % igen Phenolphtaleinlösung und 1/10 normal Salzsäure (Merck) bis zum Eintreten der Farbenreaktion zu und verdünnte auf 100 ccm mit destilliertem Wasser. Nach den Untersuchungen von Itakura, die ich einer Nachprüfung unterzog, hat der Zusatz von Phenolphtalein in diesem Falle keinerlei Einfluss auf die Wasserstoffionenkonzentration. Anstatt physiologischer Kochsalzlösung wandte ich daher auch stets destilliertes Wasser als Lösungsmittel an.

Methode Mett: Diese Methode wurde nach der Christiansen'schen Modifikation durchgeführt. Das aus mehreren Eiern erhaltene Eiweiss wurde im Wasserbad, in den Kapillarröhrchen aufgesogen, auf 85° C. erwärmt und nach einigen Sekunden in kaltes Wasser getaucht. Diese Eiweissröhrchen wurden zu jedem neuen Versuch neu hergestellt.

b) Versuche.

1. Versuchsreihe. Die proteolytische Kraft des frischen, inaktivierten Pankreassaftes wurde nach der Fuld-Gross'schen Methode bestimmt. Auf die Fütterung wurde in diesen Versuchen besonders Wert gelegt, da der frische Pankreassaft bei normaler Nahrung angeblich keine proteolytische Kraft haben, dagegen bei Fleisch- und Milchnahrung aktiv wirken soll. Die Hunde wurden während der Untersuchungszeit mit Reis gefüttert. Der Pankreassaft wurde, wie in zahlreichen Vorversuchen, mit Hilfe der Pawlow'schen Pankreasfistel ganz rein nach dem Essen aufgenommen.

Wie ich vorausgesehen hatte, liess sich eine proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes an 21 Hunden in 66 Bestimmungen und zwar in einer Höhe von 24 T.E.$^{37°}_{1st.}$ bis zu 250 T.E.$^{37°}_{1st.}$ feststellen.

2. Versuchsreihe. Dieselben Versuche wie in der ersten Versuchsreihe, jedoch wurden die Bestimmungen nach der Mett'schen Methode durchgeführt. Die Ergebnisse, die in w.o. gegebenen Tabelle No. XI. bereits dargestellt wurden, zeigen, dass die mit dieser Methode gewonnenen Resultate mit denen früherer Autoren, die ebenfalls mit dieser Methode arbeiteten, übereinstimmen. Es geht aber aus der Tabelle auch hervor, dass nach der Fuld-Gross'schen Methode, auch wenn die Mett'sche Methode negativ reagiert, positive Resultate mit nicht unbeträchtlichen

Tabelle XI.

Die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes nach den Methoden von Fuld-Gross und Mett.

Tier—No. (Hunde)	Fütterung.	Zeitraum von der Anlage der Fistel bis zum Versuch in Tagen.	Körpergewicht in kg.	Aufgen. Menge des Pankreassaftes in ccm.	Zur Best. angew. Menge d. Pankreassaftes in ccm.	Pankreassaft-reakt. E.	Ergebnisse nach			
							Fuld-Gross. T.E. 37° 1st.		Mett. 37°C 12st.	
							Anzahl d. Best.	Mittelwert.	Anzahl d. Best.	Mittelwert.
321	Reis	6	12	8	1	2	3	52	—	—
322	"	5	14.5	8.5	1	0	3	64	—	—
323	"	3	10.5	7	1	0	3	125	—	—
324	"	7	17	10	1	4	2	125	—	—
325	"	6	15.3	8	1	0	4	197	—	—
326	"	3	23	15	1	0	2	24	—	—
327	"	7	14	5	1	0	2	125	—	—
328	"	8	15	7	1	8	3	84	—	—
329	"	6	12	5	1	0	3	80	—	—
330	"	4	16.5	7.5	1	0	4	96	—	—
331	"	5	14.5	8	1	2	5	125	—	—
332	"	7	20	10.5	1	4	2	85	—	—
333	"	5	12	6.5	1	0	3	110	—	—
334	"	6	18.5	8.3	1	0	4	80	—	—
335	"	5	21	9.5	1	0	2	250	3	2,2
336	"	8	7	7	1	0	5	105	3	0
337	"	7	10	5	1	4	3	40	3	0
338	"	6	13	7.5	1	0	4	150	3	0,3
339	"	7	24	18	1	8	5	50	2	0
340	"	5	12	5	1	0	2	96	4	0
341	"	6	11	5.5	1	0	2	110	3	0

Werten erhalten werden, welchen Umstand wir, bis weitere Untersuchungen vorliegen, zugunsten der Methode von Fuld-Gross auslegen müssen.

3. Versuchsreihe. Proteolytische Kraft des durch die Bernhard'sche Pankreasfistel frisch aufgenommenen Pankreassaftes (Fuld-Gross'sche Methode). Angesichts der Einwände von Delezenne und Frouin, nach denen durch die aus Darmstückchen und der Papilla duodeni ausgeschiedene Entero kinase oder durch Haut und Haare bei Anwendung der Pawlow'schen Fistel eine Aktivierung des aufgenommenen Pankreassaftes unvermeidlich ist, habe ich mit

der Bernhard'schen Fistel und unter Anwendung beider oben genannten Bestimmungsmethoden die Versuche wiederholt. Bei der Bernhard'schen Fistel fällt auch der Einwand, dass der lange Zeitraum zwischen Fistelbildung. und Pankreassaftaufnahme als Anomalie eine Fehlerquelle sei, fort. Auch bei diesen Versuchen an 5 Hunden zeigte sich, dass ausnahmslos in allen Fällen bei Bestimmung mit der Fuld-Gross'schen Methode eine proteolytische Kraft von 24—107 T.E. $\frac{37^{\circ}C}{1 St.}$ und 48—166 T. E. $\frac{37^{\circ}C}{2 St.}$ nachweisbar war, während nach der Mett'schen Methode die Reaktion in allen Fällen negativ ausfiel.

Tabelle XII.

Proteolytische Kraft des durch die Bernhard'sche Fistel aufgenommenen frischen Pankreassaftes und Bestimmung seiner proteolytischen Kraft nach Mett und Fuld-Gross.

Tier.—No. (Hunde.)	Fütterung.	Zeitraum n.d. Anlage der Fistel bis zum Versuch in Tagen.	Körpergewicht in kg.	Aufgenommene Menge des Pankreassaftes in ccm.	Zur Best. angew. Menge an Pankreassaft in ccm	Pankreassaftreakt. E.	n. Fuld-Gross.				n. Mett.	
							1. Hund		2. Hund		Anzahl der Best.	Mittelwert.
							Anzahl d. Best.	Mittelwert.	Anzahl d. Best.	Mittelwert.		
342	Reis	2	21	7	1	0	4	80	3	115	3	0
343	"	3	17	13	1	0	5	107	3	166	3	0
344	"	2	15	6,5	1	0	2	24	2	48	2	0
345	"	5	18,5	7,5	1	0	3	42	2	80	2	0
346	"	4	20,3	12	1	0	5	77	2	111	4	0

Aus diesen Versuchen zeigt sich abermals das positive Ausfallen der Fuld-Gross'schen Bestimmung gegenüber dem negativen nach Mett. Nicht ganz bedeutungslos ist, dass tatsächlich mit der Pawlow'schen Fistel höhere Werte für die proteolytische Kraft erhalten werden, als mit der Bernhard'schen Fistel.

Die Nachteile der Mett'schen Methode sind, wie ich aus meinen Versuchen erfahrtet habe, etwa die folgenden:

1. Die Mett'schen Eiweissröhrchen sind zu fest.
2. Die Verdauungsfläche ist zu klein.
3. Die Dauer der Verdauungsprüfung ist zu lang (24—60

Stunden), daher die Eiweissröhrchen zur Fäulnis neigen und so eine Verdauung vortäuschen. So ist bei Verflüssigung des Eiweisses schwer zu unterscheiden, ob es sich um Verdauung oder Fäulniszerfall handelt.

4. Eier sind in ihrer Zusammensetzung sehr verschieden.

4. Versuchsreihe: Quantitative Bestimmung der durch Pankreassaftverdauung freigewordenen Aminosäure. Um weiter den proteolytischen Vorgang zu verfolgen stellte ich quantitative Bestimmungen der Aminosäure in dem Verdauungsprodukt bei Pepton und Kasein an.

Tabelle XIII.

(Pankreassaft erhalten von 3 Hunden. Versuche 6 mal wiederholt. In dieser Tabelle die Mittelwerte.)

Peptonverdauung.

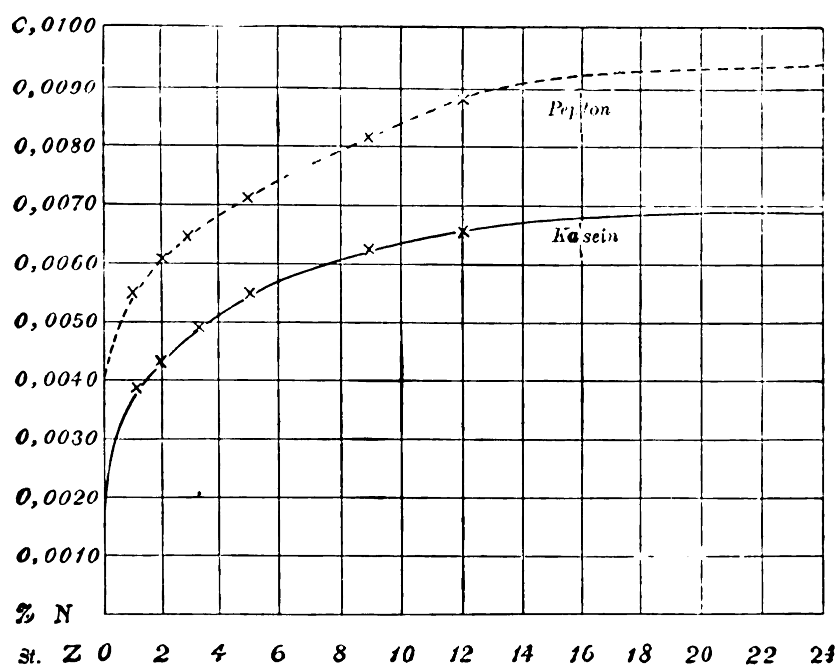
Verdauungszeit. bei 37°C.	Titriert mit $\frac{N}{10}$ NaOH (Verdauung von 2 % Pepton- bezw. 2% Kaseinlösung 1 ccm mit 1ccm Pankreassaft.) ccm $\frac{N}{10}$ NaOH	Kontrollversuch		Ergebnis.	
		Titriert mit $\frac{N}{10}$ NaOH (3 % Pepton- bezw. 2 % Kaseinlösung 1ccm und 1ccm dest. Wasser.) ccm $\frac{N}{10}$ NaOH	Titriert mit $\frac{N}{10}$ NaOH (1 ccm Pankreassaft und 1 ccm dest. Wasser.) ccm $\frac{N}{10}$ NaOH	Aminosäure in ccm $\frac{N}{10}$ NaOH	Stickstoff in mg/ccm.
1	0,72	0,21	0,12	0,39	0,546
2	0,78	0,22	0,12	0,44	0,616
3	0,81	0,22	0,13	0,46	0,644
5	0,88	0,24	0,13	0,51	0,714
9	0,97	0,26	0,14	0,57	0,798
12	1,05	0,27	0,15	0,63	0,882
24	1,14	0,81	0,r6	0,67	0,938
Kaseinverdauung.					
1	0,51	0,11	0,12	0,28	0,392
2	0,53	0,11	0,12	0 32	0,448
3	0,61	0,12	0,13	0,36	0,504
5	0,72	0,15	0,13	0 44	0,516
9	0.74	0,15	0,14	0 45	0,630
12	0,74	0,15	0,15	0,77	0,658
24	0,84	0,21	0,15	0,48	0,672

Peptonverdauung: 1 ccm 2 % iger Witte'scher Peptonlösung (Methode Söhrensen) wurden mit 1 ccm frischen Pankreassaftes gemischt und die Mischung eine Stunde lang bei 37°C im Wasserbad gehalten. Alsdann wurde mit $\frac{N}{10}$ Salzsäure und Natronlauge titriert. Als Kontrollversuch dienten Mischungen von 1 ccm Witte'scher Peptonlösung und 1 ccm dest. Wasser, andererseits 1 ccm frischer Pankreassaft und 1 ccm destilliertes Wasser. Die Behandlung war bei diesen Kontrollversuchen dieselbe wie bei dem Hauptversuch.

Die Differenz zwischen Hauptversuch und Kontrollversuchen muss den wahren Verdauungsfaktor ergeben. Die Ergebnisse sind in der Tabelle XIII übersichtlich dargestellt.

Kaseinverdauung: Die Versuche wurden nebst Kontrollversuchen mit 1 ccm 2 % iger Kaseinlösung (Merck) in derselben Weise wie in dem vorhergehenden Versuche durchgeführt. Die Ergebnisse sind aus dem zweiten Teile der Tabelle XIII ersichtlich. Es ergibt sich aus diesen Versuchen deutlich, dass der frische Pankreassaft sowohl Pepton, als auch

Graphische Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle. XIII.



Kasein bis zu Aminosäure verdauen kann. Wegen der schlechten Uebersicht einer Tabelle habe ich die Ergebnisse nachfolgend noch einmal in graphischer Darstellung wiedergegeben.

5. Versuchsreihe. Ueber die bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft. Seit Hlava, Carnot, Flexner u.A. ist die Anschauung, dass der frische Pankreassaft durch die Tätigkeit von Bakterien aktiviert werden könne, Allgemeingut. Die hier angestellten Untersuchungen sind des Zusammenhanges der Arbeit halber in Kapitel III. Abschn. 3 eingehend behandelt. Bei diesen Untersuchungen bin ich zu dem Ergebnis gekommen, dass wenn man schon von einer bakteriologischen Aktivierung des Pankreassaftes als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose sprechen will, es sich bei dieser doch nur um einen seltenen Fall handeln kann.

6. Versuchsreihe. Wasserstoffionenkonzentration des Pankreassaftes. Nach Michaelis (1911) ist die Wasserstoffionenkonzentration bei der Trypsinverdauung bei P.H. 8.3 im Optimum und zwar absteigend bei P. H. 7—6—5—4 und bei P.H. 9—10—11. Wenn man nun aber die minimale Alkalität des Pankreassaftes des Hundes, die nach Walther einer 0.29 % igen Natriumkarbonatlösung (0.29—0.65 %) und nach Wohlgemuth beim Menschen 0.5—0.7 % entspricht, in Wasserstoffionenkonzen-

Tabelle XIV.

Wasserstoffionenkonzentration des frischen Pankreassaftes.

(Pankreassaft erhalten von 3 Hunden)

Indikator	Konzentration des Indikators	Originale PH nach Söhrensen	Ergebnis			
			Reaktion	PH	Anzahl d. Best.	Mittelwert
Neutralrot (Grübler)	Ind. 0.1 gr Alk. 500 ccm Des. W. 500 ccm	6.5—8.0	gelb	über 8.0	7	über 8.0
Phenolphthalein (Merck)	Ind. 0.5 gr Alk. 500 ccm Des. W. 500 ccm	8.3—9.0	schwach rose	8.3—8.6	13	8.4
Alizaringelb (Merck)	Ind. 0.01 Des. W. 100 ccm	10.1—12.1	schwach bräunl. gelb	unter 10.1	6	unter 10.1

tration umrechnet, so ergibt sich P.H. 12.15 und demnach kann der frische Pankreassaft eine proteolytische Kraft nicht haben.

Bei der Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration nach Söhrensen und Michaelis mit Indikatol-Neutralrot, Phenolphtalein und Alizaringelb fand ich den Wert P. H. 8.4, der ganz dem von Michaelis gefundenen Werte entspricht. In der Tabelle XIV sind die Ergebnisse der Bestimmungen zusammengestellt.

Bei Bestimmung der Alkalität des frischen Pankreassaftes von 4 Hunden verwendete ich Alizarinrot als Indikator (dessen PH. 5.1—6.8; so steht es am nächsten zu Neutral PH. 7.0). Zum Zurücktitrieren mischte ich 5 ccm Pankreassaft und 2 ccm $\frac{N}{10}$ HCl und verdünnte das Gemisch auf 25 ccm destilliertes Wasser. Zu 5ccm dieser Mischung gab ich einen Tropfen 0.1 % Alizarinrot zu und titrierte mit $\frac{N}{10}$ NaOH bis zum Originalfarbenton, bei welcher zu 5 ccm Phosphatmischung (PH 7.0) ein Tropfen 0.1 % Alizarinrot zugetropft worden war. Die Titer rechnete ich in Na_2CO_3 um und erhielt als Mittelwert von 4 Bestimmungen 0.0318 % Natriumkarbonatlösung, d.i. nur der zehnte Teil der von Walther und Wohlgemuth gefundenen Zahl.

7. Versuchsreihe. Ueber die Zunahme der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes bei Fleisch- und Milchfütterung. Pawlow wies als erster auf das Vorhandensein einer proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes bei Fleisch- und Milchfütterung hin; nach ihm wurde jedoch diese Frage von keiner Seite mehr aufgenommen. Um die merkwürdige Erscheinung aufzuklären, warum der Pankreassaft, der angeblich bei normaler Fütterung keine proteolytische Kraft haben soll, solche bei Fleisch- und Milchfütterung hat, stellte ich die nachstehenden Versuche an.

a) Ueber die Zunahme der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes bei Fleisch- und Milchfütterung. 4 Hunden, denen die Pawlow'sche Fistel angelegt wurde, wurden ausser mit Reis auch mit Milch und Fleisch genährt und zwar in den in der nächsten Tabelle angegebenen Mengen und während der daselbst angegebenen Zeit. Gegenüber den bei reiner Reisfütterung erhaltenen Werten (Tabelle XII) wurde durch die Milch-und Fleischfütterung eine schnelle Vermehrung der proteolytischen Kraft um das 8—100

fache, auf 7 500 T.E. $^{37°C}_{1 St.}$ nach Fuld-Gross, beobachtet und hier zeigte sich auch nach der Mett'schen Methode bestimmt eine Erhöhung der Verdauungskraft des Pankreassaftes.

Tabelle XV.

Proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes des mit Fleisch und Milch gefütterten Hundes.

Tier-No. (Hund)	Fütterung			Fütterungsdauer in Tagen	Zeitraum von der Anlage der Fistel b. z. Versuch in Tagen	Körpergewicht in kg.	Aufgen. Menge des Pankreassaftes in ccm	Zur Best. angew. Menge d. Pankreassaftes in ccm	Ergebnisse nach			
									Fuld-Gross $^{37C°}_{1 St.}$		Mett $^{37°C}_{12 St.}$	
	Fleisch in gr	Milch in ccm	Reis in gr						Anzahl d. Best.	Mittelwert	Anzahl d. Best.	Mittelwert
347	100	200	600	5	12	20.0	12.0	1.0	3	4 666	2	3.5
348	200	400	400	5	14	16.5	11.0	1.0	3	6 666	2	4.7
349	—	400	500	5	10	17.5	10.5	1.0	3	3 333	2	2.3
350	200	400	700	5	10	21.3	15.2	1.0	3	7 000	3	4.5

Es ergibt sich daraus, dass eine gewisse proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes auch ohne Aktivierung und bei gewöhnlicher Fütterung vorhanden ist und dass diese, wie Pawlow das schon fand, durch Milch-und Fleischfütterung erhöht wird.

b) Ueber den Einfluss des Blutserums des mit Milch und Fleisch gefütterten Hundes auf die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes. Das normale Blutserum wirkt bekanntlich hemmend auf die Trypsinverdauung, nach Camus und Gley soll nun durch die Fleisch- und Milchnahrung eine intrapankreatische Aktivierung des Pankreassaftes durch das Serum vor sich gehen. Wäre das der Fall, so müsste diese Aktivierung des frisch entnommenen Pankreassaftes durch Serum oder weisse Blutkörperchen auch im Reagensglase nachweisbar sein. Die auch von Herz und Schiff aufgestellte Behauptung, dass die weissen Blutkörperchen aktivierend auf den Pankreassaft wirkten, wurde von Hekma, Camus, Gley, Bayliss, Foa, Babkin u.A. abgelehnt. Ich dehnte nun meine Untersuchungen hauptsächlich auf die Möglichkeit einer Aktivierung durch das Serum aus.

Tabelle XVI.

Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes durch die mit Fleisch u. Milch gefütterten Hundserum.

Aktivieren im 37° C 1 st. Pankreassaft. 1.0 Serum 1.0 ccm / Verdauen im 37° 1 st. je 3 mal versucht.		I Fütterung	I Fütterungsdauer in Tagen	I Verdauungskraft d. frisch. Pankreassaft.	II Fütterung	II Fütterungsdauer in Tagen	II Verd.-kraft d. frisch. Pankreassaft.	Kontrolle Versuch Fütterung	Kontrolle Versuch Fütterungsdauer in Tagen	Kontrolle Versuch Verd.-kraft d. frischen Pankreassaftes.
		Milch 400 ccm Fleisch 100 gr Reis 300 gr	5	7500 T.E.	Milch 200 ccm Fleisch 200 gr Reis 400 gr	3	4000 T.E.	Reis 700 gr	4	250 T.E.
Verdauungskraft (Fuld-Gross.)	500	136			157			154		
	500	292			160.7			282		

Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ergibt sich klar, dass die Zunahme der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes bei Fleisch- oder Milchfütterung sicher nicht auf eine Aktivierung durch das Blutserum zurückzuführen sei.

c) Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes des mit Fleisch und Milch gefütterten Hundes durch Galle und Enterokinase: Untersuchungsmethode wird im nächsten Abschnitt genau dargelegt. Vor der Fleischfütterung zeigte die proteolytische Kraft des frisch entnommenen Pankreassaftes nur 250 T. E $^{37°}_{1\,st.}$, nach der Fleischfütterung stieg die proteolytische Kraft auf 2 300 T.E $^{37°}_{1\,st.}$. Aktiviert man nun den frischen Pankreassaft durch Enterokinase, so ergeben sich die folgenden Werte:

Vor der Fleischfütterung 42 700 T.E $^{37°}_{1\,st.}$.

Nach der Fleischfütterung 213 333 T.E $^{37°}_{1\,st.}$.

Bei Aktivierung durch die Galle ergeben sich die folgenden Werte:

Vor der Fleischfütterung 9 333 T.E $^{37°}_{1\,st.}$.

Nach der Fleischfütterung 37 300 T.E $^{37°}_{1\,st.}$.

Bei Aktivierung durch Galle und Enterokinase fanden sich die Werte:

Vor der Fleischfütterung 160 000 T.E. $^{37°}_{1\,st.}$.

Nach der Fleischfütterung 597 333 T.E. $^{37°}_{1\,st.}$.

Tabelle XVII.

Beziehung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes zu der Fütterung bei der Aktivierung.

(Einer von 5 Fällen)

Fütterung	Fütterungsdauer in Tagen.	Pankreassaftmenge in ccm	Enterokinasemenge in g.	Gallenmenge in ccm.	Zeit und Temperatur b. Aktivierung.	Pankreassaftreaktion. E.	Ergebnis nach Fuld-Gross	
							Anzahl d. Bestimmungen.	Mittelwert
Reis 700 gr	vor d. Fütter.	1.0	—	—	—	0	2	187
Milch 200 ccm, Fleisch 100 gr, Reis 700 gr	3	1.0	—	—	—	—	3	1 125
"	7	1.0	—	—	—	0	3	2 333
Reis 700 gr	7	1.0	—	—	—	0	3	2 333
"	7	1.0	0.1	—	22°C 1 St.	8	3	213 333
"	7	1.0	0.2	—	"	16	3	298 666
"	7	1.0	—	1.0	"	64	3	37 300
"	7	1.0	—	2.0	"	128	3	72 000
"	7	1.0	0.1	1.0	"	64	3	597 333
Kontrollversuch.								
Reis 600 gr	10	1.0	—	—	"	0	2	250
"	10	1.0	0.1	—	"	8	3	42 700
"	10	1.0	—	1.0	"	64	3	9 333
"	10	1.0	0.1	1.8	"	64	3	160 000
Reis 700 gr	22	1.0	—	—	—	0	2	250
"	27	1.0	—	—	—	0	2	125

Bei allen untersuchten 5 Fällen fand ich zahlenmässig dieselben Resultate wie in dem in der obenstehenden Tabelle dargestellten.

Diese grosse Differenz ist durch die Fleischfütterung allein schwer zu erklären. Wahrscheinlicher ist die Annahme einer Zunahme der Fermentkonzentration.

8. Versuchsreihe. Tierexperimente zur Frage des Vorhandenseins einer proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft. Die Nekrosenbildung nach der Injektion von Pankreassaft wird in erster Linie

durch Trypsinverdaung verursacht. (Vergl. die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose.) Ich beobachtete 3 interessante Fälle von Nekrosenbildung an Hunden, denen die Pawlow'sche Fistel angelegt worden war.

1. Fall. Männlicher Hund. Körpergewicht 12 kg. Am 5. Tage nach der Fistelanlegung zeigte sich eine starke Anschwellung am Unterleib, weit entfernt von der Fistel. Diese Anschwellung brach spontan aus und bildete ein grosses Geschwür. Die Körpertemperatur des Tieres war fast normal, doch kam das Tier binnen kurzer Zeit körperlich stark herunter. 3 Tage später trat am vorderen Oberschenkel ein gänseeigrosser Tumor auf. Die nach der Inzision ausgeführte bakteriologische Untersuchung ergab keinerlei Besonderheit, pyogene Bakterien waren nicht festzustellen. Die alsdann ausgeführte Sektion zeigte eine grosse Tunnelbildung von der Fistel bis zu dem Geschwür. In Fall 2 und 3 zeigte sich dieselbe Erscheinung.

Aus diesen Fällen und aus der w.o. bereits mitgeteilten Tatsache, dass die akute hämorrhagische Pankreasnekrose durch Injektion von frischem Pankreassafte experimentell erzeugbar ist, schloss ich, dass eine proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes vorhanden sein muss, wenn diese auch nur gering sein sollte.

c) Kritik der Literatur.

Bevor ich nun zu weiterer Mitteilung meiner Versuche schreite, kurz einige Bemerkungen zur Literatur:

Ueber die von Pawlow gemachten Mitteilungen des Vorhandenseins einer proteolytischen Kraft des Pankreassaftes bei Fleisch-und Milchfütterung habe ich bereits w.o. berichtet. Hier wäre nun weiterhin der von Babkin und Sawitsch gegebenen Darstellungen zu gedenken, die zwar eine proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes abstreiten, und doch die zu Zeiten (nach der Mett'schen Methode) beobachtete proteolytische Kraft auf eine Konzentrationszunahme zurückführen. M. E. widerspricht sich diese letztere Annahme selbst, denn wenn die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes gleich O ist, so kann sie unmöglich durch eine noch so hohe Konzentration zunehmen.

Auch Bayliss und Starling beobachteten eine proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes bei Fibrin- und Kaseinverdauung und nahmen zu ihrer Erklärung noch ein neues Ferment, das „Erepsin" an. Die aus meinen Versuchen sich ergebende Tatsache, dass der frische Pankreassaft auch bei normaler Fütterung eine proteolytische Wirkung hat, rechtfertigt keine derartige besondere Bezeichnung.

Aus meinen vielfachen Versuchen, deren Ergebnisse ich hier in gedrängter Kürze darlege, hat der frische Pankreassaft, ohne jede weitere Aktivierung, an sich eine, wenn auch schwache, proteolytische Kraft; es kann daher m.E. keinen Zusammenhang geben zwischen dem Vorhandensein einer proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft und der Konzentration desselben, wie **Babkin** und **Sawitsch** ihn annehmen oder der Erepsinverdauung, wie **Bayliss** und **Starling** sie nennen oder der aufgenommenen Nahrung, wie **Pawlow** annahm oder einer intrapankreatischen Aktivierung durch das Serum, wie **Camus** und **Gley** aus ihren Beobachtungen schliessen.

Wenn ich nun das Vorhandensein einer proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft betone, so soll doch damit nicht gesagt sein, dass eine Aktivierung desselben nicht notwendig sei, im Gegenteil betone ich, stärker als es bisher geschehen, die Notwendigkeit einer Aktivierung der proteolytischen Kraft durch Enterokinase und Galle wie die Ergebnisse der nächsten Untersuchungen zeigen werden.

Fs frägt sich nun aber weiterhin, und diese Frage ist für jede weitere Forschung von der grössten Bedeutung, ob der proteolytische Vorgang im frischen Pankreassaft durch das Ferment im allgemeinen oder nur durch einen Teil desselben bewirkt werde.

Weiterhin: ist es das Trypsinogen, dem bisher jede proteolytische Kraft abgesprochen wurde, das die von mir festgestellte, schwache proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes bewirkt?

Und dann: Ist diese, selbst unter strengsten Vorsichtsmassregeln, im Reagensglase nachweisbare proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes auch in der Pankreasdrüse und dem Ductus pancreaticus ebenfalls, ohne dass man die Möglichkeit einer

Selbstverdaunng inbetracht zu ziehen braucht, vorhanden? Sollten nicht doch etwa unberechenbare Einflüsse, etwa von Licht und Luft, bei der Reaktion im Reagensglase eine Rolle spielen?

Für die oben beschriebenen drei Fragen habe ich die folgenden Gedankengänge, dass frischer Pankreassaft im allgemeinen proteolytisch wirkt und dass frischer Pankreassaft auch in der Pankreasdrüse und dem Ductus pancreaticus ebenfalls ohne die Möglichkeit einer Selbstverdauung schon wirksam ist und schlage ich deswegen vor den Stoff, der im inaktivierten Pankreassaft eiweissverdauend wirkt, ebenfalls „Trypsinogen" zu nennen.

Es ist mir auch gelungen nachzuweisen, dass auch andere Profermente, wie das Steapsinogen und Amylopsinogen, vor der Aktivierung eine spezifische Verdauungskraft haben, und ich werde in einer gesonderten Mitteilung in nächster Zeit auf diesen Umstand zurückkommen.

2. Ueber die Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes mittels Enterokinase und Galle.

Ueber die Aktivierung der Verdauungskraft des Pankreassaftes liegen bisher, trotz der wissenschaftlichen und klinischen Bedeutung dieses Gegenstandes nur verhältnismässig wenig Arbeiten vor, so vor allem die von Pawlow, Schepowalnikow, Walther, Babkin und Wohlgemuth.

Besonders ist über das Wesen der Aktivierung des Pankreassaftes durch Galle und Enterokinase, die Höhe der Verdauungskraft, mit der der Pankreassaft täglich grosse Mengen des Eiweisses im Darmrohr zu verdauen imstande ist, und die proteolytische Kraft, deren er bedarf, um akute hämorrhagische Pankreasnekrose durch Eiweissverdauung zu erzeugen, wenig bekannt.

In Verfolgung dieser Fragen stellte ich die nachfolgenden Untersuchungen an:

a). Untersuchungsmethodik.

Modifikation der Methode Fuld-Gross: Um dem Verdauungssaft die optimale Wasserstoffionenkonzentration (PH. 8.4) zu geben benützte ich anstelle von physiologischer Kochsalzlösung immer 0.04 % ige Natriumkarbonatlösung nach der von mir w.o. bestimmten Alkalität und Wasserstoffionenkonzentration des frischen Pankreassaftes.

Die Darstellung der Kaseinlösung geschah wie w.o. bereits mitgeteilt.

Enterokinase: Anstelle des Extraktes benützte ich die frisch aus der Serosa des lebenden Duodenum von Hunden mit scharfem Löffel ausgekratzte Masse als Enterokinase sofort nach der Aufnahme.

Galle: Die frisch aus der Gallenblase punktierte Galle von lebenden Hunden wurde sofort nach dem Aufnehmen in Anwendung gebracht.

Pankreassaft: wurde wie w.o. bereits dargestellt aus der Pawlow'und Bernhard'schen Fistel aufgenommen.

Aktivierung: Bestimmte Mengen Pankreassaft und Enterokinase bezw. Galle wurden im Reagensglase gut gemischt und das Gemisch entweder bei Zimmertemperatur oder im Wasserbad beständig 37°C. auf bestimmte Dauer gehalten, alsdann nach der modifizierten Methode Fuld-Gross die proteolytische Kraft bestimmt.

b) Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes durch Enterokinase.

Die Möglichkeit der Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes durch die Enterokinase ist seit Schepowalnikow (1899) allgemein bekannt und von Forschern wie Bayliss, Starling, Mellanby, Babkin, Wernon, Polya u.A. bestätigt worden, indessen ist der bisher durch Aktivierung erhaltene Aktivierungswert ein sehr geringer und beträgt bei Schepowalnikow nur das 2 fache, bei Inoue nur das 1.6 fache der ursprünglichen Kraft. Nach der Mett'schen Methode gemessen, betrug die Verdauungskraft des aktivierten Pankreassaftes bei Anwendung von 50 ccm nur 2—3 mm.

Bei meinen Versuchen ergaben sich nun bedeutend höhere Ziffern. 1 ccm des frischen Pankreassaftes, dessen proteolytische Kraft 165 T.E. $\frac{37°C}{1St.}$ beträgt und 0.2 g frische Enterokinase wurden gut gemischt und eine Stunde lang bei 22—23°C. Zimmertemperatur stehen gelassen. Die darauf bestimmte proteolytische Kraft der Mischung betrug 64 000 T.E. $\frac{22-23°C-37°C}{1St.-1St.}$ d.i. das 400fache des nicht aktivierten Pankreassaftes. Wird die Mischung in demselben Verhältnis vorgenommen und bei 37°C. eine Stunde lang im Wasserbad gehalten, so nimmt die proteolytische Kraft um das 450 fache zu und zeigt dann 128 000 T.E. $\frac{37°C-37°C}{1St.-1St.}$. Aus dieser Tatsache lässt sich also schliessen, dass auch die Temperatur von gewissem Einfluss auf die Aktivierung ist.

Wie ist nun dieser grosse Unterschied zwischen meinen und den Ergebnissen früherer Untersuchungen anderer Forscher zu erklären? Dafür gibt es dreierlei Gründe. Einmal vermindern

Tabelle XVIII.

Ueber die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes durch Enterokinase.

(Mit Pankreassaft v. 3 Hunde u. Enterokinase v. 5 Hunde.)

Fütterung	Menge d. Pankreassaftes ccm.	Menge d. Enterokinase. gr.	Temp. u. Zeit zur Aktiv.	Reaktion d. verd. Lösung v. Pankreassaft + Enterokinase	Resultat T.E $^{37°}_{1 St.}$	
					Anzahl d. Best.	Mittelwert
Reis	1	—	37°/1 St.	0	5	280
„	—	0.1	„	64 fache	4	—
„	1	0.1	„	65	7	86 000
„	1	0.2	„	123	6	128 000
Bei Zimmertemperatur.						
Reis	1	—	22°/1 St,	0	5	165
„	—	0.1	„	64	4	—
„	1	0.1	„	64	6	41 600
„	1	0.2	„	124	5	61 000

Galle und Enterokinase nach der Aufnahme sehr bald ihre Aktivierungskraft. 24 Stunden nach der Aufnahme fand ich die Aktivierungskraft der Enterokinase um 1/100 und der Galle um 1/50 geringer als die von mir gefundenen Werte. So sind die bisher gewonnenen Resultate alle mit dem Enterokinasepräparat durchgeführt worden, dessen Fermentwirkung höchst fraglich ist, während ich die frische, dem lebenden Tiere entnommene Enterokinase unmittelbar nach der Aufnahme in Anwendung brachte. Zum andern ist es sehr nötig, die optimale Temperatur 37°—38°C und optimale Wasserstoffionenkonzentration PH 8.4. in Rücksicht zu ziehen.

c) Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes durch die Galle.

Seit Rachford und Southgate (1895) wurden in zahlreichen Arbeiten, u.A. auch von Ussow, v. Fürth, Martin, Williams,

Mitteilungen über die Aktivierung des frischen Pankreassaftes durch die Galle gemacht und von anderen Forschern, wie Hess, Opie, Mayo u.A., diese Aktivierung als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose angenommen. Indessen war, wie bei der Aktivierung mit Enterokinase, auch hier der gefundene Wert nur ein sehr geringer und betrug nach Wohlgemuth nur das 2 fache der ursprünglichen proteolytischen Kraft.

Tabelle XIX.

Ueber die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes durch die Galle nach Fuld-Gross' Methode.

(Mit Pankreassaft v. 3 Hunde u. Galle v. 5 Hunden.)

Fütterung	Menge d. Pankreassaftes ccm	Menge d. Galle ccm	Temp. u. Zeit Zur Aktiv.	Reaktion d. verdünnte Lösung v. Pankreassaft + Galle	Resultat T.E. $^{37°}_{1St.}$	
					Anzahl d. Best.	Mittelwert
Reis	1	—	37°C/1 St.	0	5	280
„	—	1	„	64	4	—
„	1	1	„	64	0	18 400
„	1	1	„	124	6	22 600
Bei Zimmertemperatur.						
Reis	1	—	22°C/1 St.	0	5	175
„	—	1	„	64	4	—
„	1	1	„	64	6	11 400
„	1	2	„	124	5	14 600

Auch hier fand ich nun bei meinen Versuchen bedeutend höhere Werte. Zur Durchführung meines Versuches wurde 1 ccm frischer Pankreassaft, dessen proteolytische Kraft mit 155 T. E.$^{37°}_{1St.}$ bestimmt wurde, mit 2 ccm frischer Galle gemischt eine Stunde lang bei Zimmertemperatur, d.i. 22—23°C. gehalten. Bei Bestimmung der proteolytischen Kraft zeigte es sich nun, dass durch die Aktivierung die proteolytische Kraft um das 93 fache, auf 14 000 T.E.$^{22-23°C-37°C}_{1St.-1St.}$, gesteigert worden war. Wurde der gleiche, in derselben Weise gemischte Pankreassaft eine Stunde lang im Wasserbad bei 37°C. gehalten, so

nahm die proteolytische Kraft um das 150fache auf 22 600 T.E. $^{37°C-37°C}_{alt.-1st.}$ zu.

Auch hier kommen nur Zeit, Wärme, Wasserstoffionenkonzentration und schliesslich die Anwendung von Galle selbst als Erklärung für die grossen Unterschiede in den Ergebnissen früherer und meiner Untersuchungen in Frage.

d) Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes durch infizierte und nicht infizierte Galle.

In der mir zur Verfügung stehenden Literatur waren Mitteilungen über Versuche in dieser Richtung nicht aufzufinden. Mit der mit Bact. coli comm. vorher infizierten Galle von 2 Hunden, deren Virulenz der Bakterien durch intraperitoneale Injektion von 1 ccm Galle eine Maus innerhalb 24 Stunden tötete, aktivierte ich die proteolytische Kraft des Pankreassaftes und fand, dass dadurch die proteolytische Kraft nicht verstärkt, sondern gegenüber der nicht infizierten Galle herabgesetzt wird, wie das aus der Tabelle ersichtlich ist.

Tabelle XX.

Aktivierung der proteol. Kraft des frischen Pankreassaftes durch infizierte und nicht infizierte Galle.

Fütterung.	Menge d. Pankreassaftes in ccm	Galle			Temp. u Zeit zur Aktivierung	Ergebnis T.E.$^{37°}_{1st.}$	
		Menge in ccm	Bakt.-art.	Virulenz		Anzahl d. Best.	Mittelwert
Reis	1	—	Bac. coli comm.	Durch Inj. 1 ccm wurde Maus in 24 St. getötet	37° C/1 St.	3	250
—	—	1			„	2	—
„	1	1			„	3	14 666
„	1	2			„	4	20 000
Kontroll-Versuche.							
Reis	1	—	(—)	Durch Inj. 1 ccm wurde Maus in 24 St. getötet nicht.	37° C/1 St.	3	250
—	—	1			„		—
„	1	1			„		16 000
„	1	2			„		21 300

Dieses Ergebnis ist der Beweis für das von mir w.u. vertretene Nichtvorhandensein einer bakteriologischen Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

e) Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes durch infizierte und nicht infizierte Galle.

Da im Darmrohr Enterokinase und Galle niemals einzeln, sondern stets gemeinsam zur Wirkung kommen, so muss bei Untersuchungen über die Aktivierung des Pankreassaftes neben der Aktivierung durch jeden einzelnen dieser Stoffe auch ihr Zusammenwirken in Betracht gezogen werden. In der Literatur konnte ich keinerlei derartige Untersuchungen finden.

Tabelle XXI.

Mitwirkung der Enterokinase und Galle bei der Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes durch die Fuld-Gross'sche Methode.

(Mit Pankreassaft v. 5 Hunde und d. Enterokinase v. 6 Hunde.)

Fütterung	Menge d. Pankreassaftes in ccm	Menge d. Ent. in gr	Menge d. Galle in ccm	Reaktion d. verdünt. Lösung. Pankreassaft + Enterok. und Galle	Resultat T.E. $^{37°}_{1 St.}$			
					bei Zimmertemp.		bei 37° Wasserbad	
					Anzahl d. Best.	Mittelwert	Anzahl d. Best.	Mittelwert
Reis	1	—	—	0	5	175	6	290
"	—	0.1	—	8	3	nicht messb.	7	nicht messb.
"	—	—	1	64	3	"	7	"
"	—	0.1	1	64	3	"	8	"
"	1	0.1	—	8	6	41 000	8	84 000
"	1	—	1	64	6	11 000	9	18 000
"	1	0.1	1	64	6	206 000	9	305 000
"	1	0.2	1	64	6	281 000	9	359 000
1	1	0.1	2	128	6	232 000	9	314 000
—	—	0.2	2	128	6	302 000	9	394 000

Bei meinen Untersuchungen mischte ich wie in den vorhergehenden Versuchen 1 ccm Pankreassaft, dessen proteolytische Kraft 175 T.E.$^{37°C}_{1st.}$ betrug mit 0.2 g Enterokinase und 2.0 ccm frischer Galle im Reagensglase und liess die Mischung bei Zimmertemperatur, d.i. 22—23°C. eine Stunde lang stehen. Bei Untersuchung der proteolytischen Kraft fand ich diese um das 1 400fache des frischen Pankreassaftes und um das 4fache der Summe der beiden einzelnen Aktivierungen durch Enterokinase und Galle erhöht. Die proteolytische Kraft betrug in diesem Falle 302 000 T.E.$^{22-23°C-37°C}_{1st.-1st.}$. und die Differenz zwischen dieser Zahl und der Summe der beiden Einzelwirkungen 23 100 T.E.$^{22-23°C-37°C}_{1st.-1st.}$ Wenn der gleiche Pankreassaft in derselben Weise gemischt und anstatt bei Zimmertemperatur im Wasserbade bei 37°C. eine Stunde lang gehalten wurde, so nahm die proteolytische Kraft um das 1360fache zu und stieg auf 374 000 T.E. $^{37°C-37°C}_{1st.-1st.}$, d.i. das 4fache der beiden Einzelwirkungen und die Differenz zwischen dieser Zahl und der Summe der beiden Einzelwirkungen beträgt 294 000 T.E. $^{37°C-37°C}_{1st.-1st.}$

f) Ueber die proteolytische Kraft des durch die Duodenalfistel aufgenommenen Pankreassaftes.

Weitere Untersuchungen sollten mir Aufschluss darüber geben, ob diese soeben nachgewiesene grosse Aktivierungskraft der Enterokinase und Galle ausser im Reagensglase sich auch im lebenden Darmrohr nachweisen lässt. Aber diesen Untersuchungen stellen sich drei grosse Schwierigkeiten entgegen. Einmal ist natürlicherweise je nach der Anlagestelle der Duodenalfistel der Aktivierungsgrad ein sehr verschiedener, alsdann bestehen grosse Verschiedenheiten in den Sekretionsmechanismen der Pankreasfistel und der Duodenalfistel und schliesslich ist das Mischungsverhältnis in einer bestimmten Menge Pankreassaft durch Verdünnung mit Galle, Darm- und Magensaft ein sehr verschiedenes.

Unter Beobachtung möglichst gleicher Bedingungen und gleicher Fütterung suchte ich diese Schwierigkeiten zu vermeiden und die proteolytische Kraft des Pankreassaftes in beiden Fisteln zu vergleichen. Den zum Versuch verwendeten Hunden wurde

die Pawlow'sche seitenständige Duodenalfistel angelegt und die Sekretion des Pankreassaftes durch subkutane Injektion von 3 ccm 2 %iger Nikotinlösung und intraduodenale Injektion von 7—10 ccm 0.4 %iger Salzsäure angeregt. Nach Injektion der letzteren kann man leicht zu Beginn der Sekretion einige Tropfen des klaren und farblosen Pankreassaftes gewinnen, dann folgt spurenweise der gelbliche Saft der von Tropfen zu Tropfen einen tieferen Farbton erhält. Dieser farblose Pankreassaft, gewonnen von 4 Hunden, zeigte eine proteolytische Kraft von 8 000—13'000 T.E. $^{37°}_{1St.}$ und die des schwach gelb gefärbten Pankreassaftes derselben 4 Hunde zeigte 21 300—32 000 T.E. $^{37°}_{1St.}$, während der aus der **Pawlow**'schen Pankreasfistel aufgenommene Saft von in gleicher Weise gefütterten 5 Hunden, die als Kontrolle dienten, nur eine proteolytische Kraft von 94—333 T.E. $^{37°}_{1St.}$ zeigten.

Tabelle XXII.

Proteolytische Kraft des durch Duodenalfistel aufgenommenen Pankreassaftes (nach Fuld-Gross' Methode)

	Versuchstiere No. (Hunde)	Fütterung	Sekretions-methode	Aktiv. Zeit	Ohne Gallen-beimischung		Mit Gallen-beimischung	
					Anzahl der Best.	Durchsch.-wert	Anzahl der Best.	Durchsch.-wert
Duodenalfistel	363	Reis	0.4% HCL 10 ccm im Duodenalfist.	Sofort	3	12 000	3	21 300
	364	"	"	"	3	8 000	3	26 000
	365	"	2% Nikotin 3 ccm sub. inj.	"	3	13 300	3	32 000
	366	"	0.4 % HCL 7 ccm im Duodenalfist.	"	2	10 000	2	28 000
Pankreasfistel	367	Gleich gefütt.	Scheinfütterung	"	3	166		
	368	"	Essen	"	2	187		
	369	"	2 % Nikotin 3 ccm sub. inj.	"	3	333		
	370	"	"	"	2	156		

Daraus geht klar hervor, dass die aktivierende Mitwirkung und Einzelwirkung der Enterokinase und Galle auf die proteolytische Kraft des Pankreassaftes nicht nur im Reagensglase, sondern auch im lebenden Organismus weit empfindlicher und kräftiger vor sich

geht. Daraus erklärt sich auch woher der Pankreassaft die Fähigkeit nimmt die täglichen bedeutend grossen Eiweissmengen im Darmrohr zu verdauen und unter Umständen akute hämorrhagische Pankreasnekrose in so plötzlicher Weise zu verursachen.

3. Ueber die bakteriologische Aktivierung mit besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Forschung zur akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose.

Nach Körte und Devote wurde die Bakterieninfektion als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose von vielen Forschern so von Jackson, Ernst, Ponfick u. A. angenommen. Von anderer Seite, so namentlich von Hlava, Carnot, Williams, Flexner, Rosenbach u. A. wurde eine Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes durch Bakterien angenommen und aber andere Autoren, so Eppinger und Polya (1906), hielten ein Zusammenwirken von Bakterien und Fermenten bei der Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes für die Ursache dieser Krankheit. Diese Ansichten haben indessen zwei sehr schwache Seiten. Erstens sind alle bisherigen diesbezüglichen Untersuchungen mit der Mett'schen Methode durchgeführt worden, zum andern aber sind die Erklärungen für die bei den Tierexperimenten auftretenden Unterschiede in den bakteriologischen und fermentösen Fälle ungenügend. Ich habe mich daher, um sicher zu gehen, der Arbeit unterzogen in drei Reihen von Versuchen die genannten Anschauungen nachzuprüfen.

Untersuchungsmethoden.

Pankreassaft wurde aus der Pawlow'schen Pankreasfistel des mit normaler Nahrung gefütterten Hundes mittels Gummikatheter frisch aufgenommen. Bakterien: Bacterium coli comm. (5 Stämme), Staphylococcus pyogenes aureus (3 Stämme) und Streptococcus pyogenes longus (2 Stämme). Ihre Virulenz wurde durch intraperitoneale Injektion von 1 ccm Bouillonkultur, durch welche die Mäuse innerhalb 24 Stunden getötet wurden, geprüft.

Untersuchungsmethoden: Fuld-Gross und Söhrensen unter möglichst aseptischen Bedingungen ausser bestimmtem Bakterienzusatz.

1. Versuchsreihe: Ueber die bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen, inaktivierten Pankreassaftes.

Die Versuche wurden mit jeder der oben beschriebenen Bakterienarten einzeln und genau durchgeführt. Im Falle der Kolibazillen wurde 1 ccm frischen Pankreassaftes mit 2 oder 6 Platinösen der im (37°) Wasserbad auf Schiefagar kultivierten Kolibazillen versetzt und 1 Stunde stehen gelassen. Die proteolytische Kraft wurde nach der Methode Fuld-Gross bestimmt, doch war, wie die nachstehende Tabelle zeigt, eine Aktivierung nicht nachweisbar.

Tabelle XXIII.

Versuch zur bakteriologischen Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes nach Fuld-Gross.

(Bacterium coli comm. 5 Stämme)

Versuchsanordnung	Fütterung	Pankreassaftsmenge in ccm	Bakterienmenge. Pö-Platinöse. B-Bouillonkurtur.	Temperatur und Zeit zur Aktivierung	Resultat T. E. 37°C–37°C 1st.—1st.		
					Minimum und Maximum	Anzahl der Best.	Mittelwert
Zimmertemp.	Reis	1	2 Pö	37° C/1st.	125—187	13	139
		1	4 „	„	125—187	13	135
Kontrolle		1	—	„	125—187	13	143
37°C. Wasserbad	„	1	4 „	37° C/1st.	187—250	12	201
		1	6 „	„	187—250	12	200, 5
Kontrolle		1	—	„	187—250	12	203
37°C. Wasserbad	„	1	1 ccm B	37° C/1st.	187—250	12	139
		1	2 „	„	187—250	12	197
Kontrolle		1	—	„	187—250	12	204
Kontrolle	„	—	1 „	„	0	5	0
		1	1 „	„	187—250	5	205
Kontrolle		1	—	„	187—250	5	208

Derselbe Versuch wurde auch mit Kolibazillen, Staphylokokken und Streptokokken durchgeführt und die Aktivierung nach

der Söhrensen'schen Methode untersucht. Auch hier war eine Steigerung der Aktivierung nicht zu beobachten.

Tabelle XXIV.

Ueber die bakteriologischen Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes nach der Söhrensen'schen Methode.

(10/00 Kaseinlösung 1 ccm)

Bakt art. / Virulenz / Menge v. Aminosäure durch Verdauung d. Pankreassaftes nach Aktiv. mit 4 Pö Bakt. in 37°C-Ist.	Bakt. coli comm. 3	Stachyl. kokk. 2	Strept. kokk. 2	Kontrolle 7
	Bei intraperiton. Injekt. von 5 fach verd. Lös. 1ccm in Mäuse wurde das in 24 St. getöt.			
	0.321 mg/Dl.	0,322 „	0,326 „	0,325 „

2. Versuchsreihe. Ueber die bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes und Mitwirkung von Enterokinase und Galle.

Eppinger und Polya erkannten eine bakteriologische Aktivierung an und glaubten sie auch an die Möglichkeit einer Entstehung der akuten, hämorrhagischen Pankreasnekrose unter Mitwirkung von Enterokinase und Galle. Unter gleicher Behandlung des Pankreassaftes mit Enterokinase und Galle wie bei dem w.o. gegebenen Falle wurden 4 Platinösen oder 1 ccm Bouillonkultur von Kolibazillen zugegeben, indessen war auch hier, wie die Tabelle zeigt, eine Erhöhung der Aktivierung nicht zu beobachten.

Weiterhin wurde in derselben Weise auch auf eine Aktivierung durch Kolibazillen, Staphylokokken und Streptokokken nach der Söhrensen'schen Methode untersucht, wozu auch Kontrollversuche ausgeführt wurden. Einzelheiten ergeben sich aus der nachstehenden Tabelle.

Aus diesen Versuchen ergibt sich deutlich, dass von Aktivierung oder auch nur einer Erhöhung der Aktivierungskraft durch Bakterientätigkeit nicht die Rede sein

Tabelle XXV.

Ueber die bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes bei aktivierender Mitwirkung von Enterokinase und Galle nach Fuld-Gross' Methode.

Versuchsordnung	Fütterung	Menge v. Pankreassaftes in ccm	Menge d. Bakt.	Enterokinase in gr	Galle in ccm	Temp. u. Zeit z. Aktivierung	Resultat T.E. $^{37°C}_{1st.}$ Zahl d. Best.	Mittelwert
I bei aktiv. Mitwirkung mit Galle	Reisnahrung	—	—	—	1.0	37°C 2 St.	3	nicht messbar
		1.0	B 1ccm	—	1.0	,,	10	12 200
		1.0	4 Pö	—	1.0	,,	10	13 250
Kontrolle		1.0	—	—	1.0	,,	10	13 300
II bei aktiv. Mitwirkung mit Enterokinase	,,	—	—	0.1	—	37°C 3 St.	5	nicht messbar
		1.0	B 1ccm	0.1	—	,,	11	44 860
		1.0	4 Pö	0.1	—	,,	11	44 933
Kontrolle		1.0	—	0.1	—	,,	11	45 080
III bei aktiv. Mitwirkung mit Enterokinase und Galle	,,	—	—	0.1	1.0	37°C 3 St.	6	nicht messbar
		1.0	B 1ccm	0.1	1.0	,,	9	191 733
		1.0	4 Pö	0.1	1.0	,,	9	191 885
Kontrolle		1.0	—	1.0	1.0	,,	9	192 000
Kontrolle	,,	—	B 1ccm	—	—	37°C 2 St.	2	0
		1.0	B 1ccm	—	—	,,	5	208
		1.0	—	—	—	,,	5	212

Bakterienvirulenz: Bei intraperit. Injektion von Bouillonkultur 1 ccm in eine Maus wurde das betreffende Tier in 24 St. getötet.

Pö = Platinöse. B = Bouillonkultur.

Tabelle XXVI.

Ueber die bakteriologischen Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes bei aktivierender Mitwirkung von Enterokinase und Galle nach der Söhrensen'sche Methode (Aminosäure.)

(1 0/00 Kaseinlösung 1 ccm)

Versuchsordnung	Bakt. art / Virulenz / Verdünnung	Bakt. coli com. 5	Stach. kokk. 3	Strep. kokk. 2	Kontrolle 17 mahle
		Bei intraperit. Inj. von d. 5 fach verd. Lös. 1ccm im Maus wurde das in 24 St. getötet.			—
I bei aktiv. Mitwirkung mit Enterokinase	20 fach	0,345 mg	0,335 mg	0,352 mg	0,358 mg
	100 „	0,248	0,250	0,251	0,252
	200 „	0,124	0,122	0,126	0,126
	500 „	0,062	0,071	1,065	0,070
	1000 „	0	0	0	0
II bei aktiv. Mitwirkung mit Galle	20 „	0,262	0,259	0,261	0,266
	100 „	0,098	0,095	0,091	0,096
	200 „	0	0	0	0
III bei aktiv. Mitwirkung mit Galle u. Enterokinase	20 „	0,622	0,612	0,625	0,630
	100 „	0,472	0,476	0,472	0,475
	200 „	0,305	0,307	0,304	0,307
	500 „	0,182	0,179	0,180	0,182
	1000 „	0,093	0,091	0,095	0,096
	1500 „	0,055	0,049	0,053	0,054
	2000 „	0	0	0	0

kann. Dagegen scheint deutlich genug aus meinen Versuchen hervorzugehen, dass die proteolytische Kraft des Pankreassaftes bei Bakterienzusatz sich leicht vermindert. Wenn wir zu dieser Tatsache die Beobachtungen von **Hlava** und **Carnott,** danach der Färbungsgrad der Bakterien durch Trypsinverdauung vermindert wird und von **Izumi,** nach der die Lebenskraft der Bakterien

durch Trypsinverdauung herabgesetzt wird, berücksichtigen, so lässt sich wohl schliessen, dass das Trypsin eine gewisse bakterizide Kraft hat.

3. Versuchsreihe: Tierversuche.

Um die in den beiden vorangegangenen Versuchsreihen gewonnenen Ergebnisse durch Tierversuche für die Aetiologie der akuten haemorrhagischen Pankreasnekrose zu bestätigen, machte ich Eingiessungen von Bakterien in den Ductus pancreaticus und in den Pankreas bei 5 Hunden und beobachtete die w.u. näher zu beschreibenden Symptome.

Zur Ausführung des Versuches wurden 2—5 ccm Bouillonkultur von Bacter. coli comm. bezw. Staphylococcus pyogenes aureus, deren Virulenz genügte um mit 1 ccm der Bouillonkultur (24 St.) eine Maus innerhalb 24 Stunden zu töten, in den Ductus pancreaticus bezw. in das Parenchym des Pankreas von 5 Hunden injiziert. Bei Laparotomie wurde allgemeine Narkose angewendet.

Die auftretenden Symptome bestanden in hohem Fieber (41—42°C) im Gegensatz zu den klinisch fermentösen Fällen. Glykosurie gering oder nicht vorhanden, Hämaturie und okkulte Blutungen im Kot. In 3 Fällen fand der Tod nicht unter Kollaps statt. Innerhalb 3—5 Tagen gingen alle Tiere ein. Pathologische Befunde: Die Nekrosenherde lokalisierten sich mehr um die Injektionsstelle. Im Pankreas nur wenig und nur leichtgradige Blutungen, Blutungen in anderen Organen geringfügig. In 3 Fällen parapankreatischer Abszess, aber Fettgewebsnekrose gering. Hochgradige Verwachsungen, peritoneales Exsudat mit nur geringen Blutungen.

Daraus ist zu ersehen, dass es gewisse Unterschiede zwischen der durch Bakterieninfektion und durch intrapankreatische Injektion von Trypsin erzeugten Pankreasnekrose, sowohl was die Symptomatologie, als auch was die pathologischen Befunde angeht, gibt. Wenn man also der Theorie der Bakterieninfektion als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose zustimmen kann, so kann das nur dann der Fall sein, wenn man sie als seltenen Fall betrachtet. Aber die Anschauung, dass diese Krankheit durch die bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes verursacht werde, würde gewiss zu weit gehen.

IV. Aktive, passive und kombinierte Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin, sowie über den Immunitätswert.

Die antifermentöse Wirkung des normalen Serums ist seit Ehrlich, Hammersten, Hildebrand und Morgenroth allgemein bekannt, ebenso dessen antitryptische Wirkung seit Fermi (1690). Weiterhin ist die Tatsache der deutlichen Zunahme des Antitrypsins im Blute des mit Pankreatin oder Trypsin immunisierten Tieres, die zuerst von Achalme (1901) festgestellt wurde, heute Allgemeingut geworden.

Die passive Immunisierung wurde zuerst von v. Bergmann unter Mitarbeit von Bamberg, Mayr und Gulecke theoretisch erkannt und klinisch angestrebt, doch hatten genannte Autoren noch weniger Erfolg als Joseph und Pringsheim (1914).

Trotz der Einwände Kirchheims gegen die Bestrebungen Bergmann's auf dem Gebiete der passiven Immunisierung wollte ich auf Grund meiner w.o. gegebenen Anschauungen über die Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose den von v. Bergmann gewiesenen Weg weiter verfolgen.

1. Aktive Immunisierung.

Der von anderer Seite schon zur Genüge mitgeteilte Immunitätswert des Trypsins und Pankreatins ist sehr schwach und niedrig und wurde nur von Achalme um das 4 fache der letalen Dosis, von Joseph und Pringsheim jedoch um das 15 fache gesteigert.

a) Intermittierende aktive Immunisierung: Bei meinen Versuchen verwendete ich Grübler'sches Trypsin und Juva'sches Pankreatin als Antigen zu intraperitonealer Injektion und begann mit 1/10 der letalen Dosis (0.5 mg p.kg. Körpergewicht) als Grundimmunität. Die Injektionsmenge wurde wöchentlich einmal und immer um das Doppelte gesteigert. Gegen Nekrosenbildung und zur Injektion grosser Mengen ist es vorteilhaft zur Trypsinimmunisierung intraperitoneal zu injizieren.

Es gelang mir an 11 Hunden und 4 Kaninchen den Immunitätswert bei der aktiven Immunisierung mittels Pankreatin und Trypsin bis auf das 1000 fache der letalen Dosis und zwar zu einmaliger Injektion auf 7000

Tabelle XXVI.

Aktive Immunisierung eines Hundes mittels Pankreatin. (No. 36) I.

(Letale Dosis für Hunde von Pankreatin (Juva) 7 mg p. Körpergew. in 2 % Lös.)

Inj. No.	Datum	Körpergew.	Inj. Stelle	% vom P.-Lösg.	Inj. Flüss.-menge (ccm)	Inj. Menge p. kg. Körpergew. (mg)	Inj. ganzen Menge (mg)	Antitrypsin nach F.-G.	Ausgang
vor	3/XII	14.0	—	—	—	—	—	45	Gesund
1	10/ „	14.1	Int.-per	4	6.16	0.5	7.0	45	„
2	17/ „	14.0	„	4	0.35	1.0	14.1	45	Etwas ver-unterkomm.
3	25/ „	13.8	„	4	0.7	2.0	28.0	50	„
4	24/ I	13.7	„	4	1.38	4.0	55.2	50	„
5	29/ „	13.9	„	8	1.36	8.0	109.6	55	„
6	7/II	14.0	„	8	1.79	16.0	238.4	60	Erholt
7	14/ „	14.1	„	8	1.95	32.0	448.0	70	„
8	21/ „	14.2	„	10	9.0	64.0	902.4	80	„
9	28/ „	14.1	„	10	18.17	128.0	1 817.6	85	Gesund
10	7/III	14.2	„	10	36.35	256.0	3 635.2	105	„
11	15/ „	14.2	„	10	72.24	512.0	7 272.2	135	„ Blutaufnahme
12	25/ „	14.4	„	10	142.0	1 000.0	14 200.0	185	„
13	15/IV	14.3	„	15	144.0	1 500.0	21 600.0	250	„
14	23/„	14.2	„	20	177.5	1 500.0	35 750.0	280	„
15	1/V	14.3	„	30	165.7	3 500.0	49 700.0	310	„ Blutaufnahme
16	10/ „	14.3	„	30	196.7	4 000.0	57 200.0	335	„
17	18/ „	14.3	„	85	204.3	5 000.0	71 500.0	365	„ Harn n. b.
18	26/ „	14.5	„	35	228.5	5 500.0	79 750.0	420	„ Harn n. b.
19	5/VI	14.4	„	40	234.0	6 500.0	93 600.0	450	„
20	15/ „	14.3	„	40	250.0	7 000.0	100 100.0	480	„ Harn n. b.

Nach d. Inj. war Hund sehr gesund; aber **am 391. Tage** nach d. letzten Injekt. sterben an Dickdarmstenose.

Tabelle XXVII.

Aktive Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin II.

Versuchtier No.	Tierart	Körpergew. kg.	Inj. Zahl	% v. Pank. od. Tryp-lösung	Inj-Flüss.-menge (in ccm)	Inj.-Menge p. kg. Körpergew. (in mg)	Inj. ganz. Meng. (ein mahl) (in mg)	Antitrypsin n. F.-G.	Ausgang
13	Hund	14.0	15	20	70.0	1 000.0	14 000.0	237	Ausgebrochen
20	"	5.0	13	20	37.5	1 500.0	7 500.0	270	Gesund
22	"	23.2	18	30	154.0	3 500.0	46 200.0	405	Starb am 110. Tage
24	"	11.0	10	10	88.0	800.0	8 800.0	180	Töten
36	"	14.3	20	40	250.0	7 000.0	100 100.0	480	Starb am 319. Tage
37	"	8.0	12	20	60.0	1 500.0	12 000.0	250	Letal
85	"	5.5	11	20	66.0	1 200.0	13 200.0	—	Gesund
86	"	12.0	13	29	140.0	2 000.0	24 000.0	—	"
91	"	9.5	18	30	95.0	3 000.0	38 000.0	—	"
93	"	10.3	15	20	127.5	2 500.0	25 000.0	—	Gesund
101	"	13.0	10	15	86.7	1 000.0	13 000.0	—	Letal
227	Kanin.	2.0	8	Trypsin 20	20.0	2 000.0	4 000.0	—	Gesund
238	"	2.2	9	25	23.0	2 500.0	5 750.0	—	"
239	"	2.8	11	20	25.4	3 000.0	7 600.0	—	"
240	"	1.9	6	20	14.3	1 500.0	2 950.0	—	"

mgr pro kg. Körpergewicht und die gesamte einmalige Injektion auf 100 000 mgr zu steigern, dabei das immunisierte Tier keinerlei Intoxikationserscheinungen zeigte und sich noch ein Jahr lang der besten Gesundheit erfreute.

Der Immunitätswert würde sich noch weiter steigern lassen, doch ist die Flüssigkeitsmenge für intraperitoneale Injektion ohnehin schon hoch genug, sodass ich es für richtig hielt die Injektion einzustellen. Die einmalige gesamte Injektionsmenge von 100 000 mg Pankreatin entspricht dem 100 fachen der maximalen Immunitätshöhe nach Pringsheim.

Tabelle XXVIII.

Aktive kontinuirliche Immunisierung mittels Pankreatin.

(Injektionsmethode nach Pasteur u. Högyes bei Hundswut.)

Inj. No.	Datum	Körpergew. in kg.	Inj. Stelle	% v. P.-lösg	Inj. Flüss.-menge (in ccm)	Inj. Menge p. kg. Körpergew. (in mg)	Injizierte ganze Menge (in mg)	Antitrypsin nach F.-G.	Ausgang
1	28/I	10	Intra-per.	1	0.5	0.5	5.0	45	Nichts besonders
2	29/ „	„	„	1	1.0	1.0	10.0	—	„
3	30/ „	„	„	1	2.0	2.0	20.0	—	„
4	31/ „	9.8	„	1	3.9	4.0	39.2	—	„
5	1/II	9.8	„	1	7.8	8.0	77.6	—	„
6	2/ „	9.5	„	2	7.6	16.0	152.0	—	„
7	3/ „	9.5	„	4	7.6	32.0	304.0	—	„
8	4/ „	9.5	„	1	0.95	1.0	9.5	—	„
9	5/ „	9.6	„	1	1.9	2.0	19.2	—	„
10	6/ „	9.8	„	1	3.9	4.0	39.2	—	„
11	7/ „	9.7	„	1	7.75	8.0	77.6	—	„
12	8/ „	9.7	„	2	7.75	16.0	155.2	—	„
13	9/ „	9.6	„	1	7.68	32.0	307.2	—	„
14	10/ „	9.7	„	1	1.95	2.0	19.4	—	„
15	11/ „	9.8	„	1	3.9	4.0	39.2	—	„
16	12/ „	9.9	„	1	7.9	8.0	79.2	—	„
17	13/ „	9.8	„	2	7.8	16.0	156.8	—	„
18	14/ „	9.8	„	4	7.75	32.0	32.0	100	„
				Die Prüfung des Immunitätswerts.					
—	17/II	9.9	Intra-per.	10	14.8	150.0	1 485.0	—	Hämturie (—) Glyk.-urie (—) And. n. b.

Aus den Tabellen zeigt sich deutlich, dass der Antitrypsingehalt des durch Trypsin und Pankreatin-Injektion erhaltenen Blutserums allmählich, parallel zu dem Immunitätswert steigt. Es besteht also, wie aus meinen Versuchen hervorgeht, durchaus die Möglichkeit einer Immunisierung mittels Pankreatin und Trypsin.

b) Kontinuierliche aktive Immunisierung: Um den Immunitätswert nur mit dem Antigen schnell zu steigern, stellte ich weitere 2 Reihen von Versuchen an. In der ersten Versuchsreihe, in der der Immunitätsmenge täglich um das Doppelte gesteigert wurde, starben 2 Hunde schon nach Injektion des 25—27 fachen der letalen Dosis. Bei der zweiten Versuchsreihe suchte ich zur prophylaktischen Immunisierung eines Hundes mit Hilfe der Pasteur und Högyes'schen Methode das Ziel zu erreichen und hier brachte ich schnell die Immuniserung auf das 21 fache der letalen Dosis, ohne dass sich irgendwelche Intoxikationssymptome zeigten. (S. Tabelle XXVIII) Diese letztere Methode ist für die Erreichung einer leichtgradigen, aktiven Immunität innerhalb kurzer Dauer die vorteilhafteste.

2. Passive Immunisierung.

Passive Immunität ist bisher weder bei Trypsin noch bei anderen Fermenten gelungen, ausser Ehrlich mit Rhitin, Ablin und Lobin. Der hauptsächlichste Grund für das Nichtgelingen der passiven Immunität bei v. Bergmann, Joseph u. A. ist m.E. auf den niedrigen Immunitätswert zurückzuführen. Nachdem es mir nun in den vorhergehenden Versuchen gelungen war den aktiven Immunitätswert ganz bedeutend zu steigern, stellte ich mit dem erhaltenen Antiserum weitere Versuche zur passiven Immunisierung an.

a) homologene passive Immunität.

Versuchsmethode: Das 24 Stunden alte Immunserum von Hunden wurde in einer Menge von 10—20 ccm den Versuchstieren intravenös, subkutan oder intraperitoneal injiziert. Alsdann prüfte ich in gewissen Zeitabständen (1—12 Stunden) nach der Seruminjektion den Immunitätswert durch intravenöse, subkutane oder intraperitoneale Injektion von Pankreassaft, Trypsin bezw. Pankreatin und verglich die Antikraft des Immunserums bei den.

Tabelle XXIX.

Passive homologene Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin.

Tier No.	Körpergewicht kg.	Antiserum				Zeitraum n. Seruminj.	Versuch				Ergebnis	
		Inj. Stelle	Imm.-wert mit Pank. p. kg. K.G. (in mg)	Antitryp. n. F.G.	Inj. Menge (ccm)		% v. P.-lösung	Inj. Flüss.-menge (in ccm)	Inj. Menge p. kg. (in mg)	Inj. ganzen Menge (in mg)	Symptome	Ausgang
241	10	Int.-per.	6 500	450	20	1 St.	10	30	300 (um das 43 fach)	3 000	Alb.-u. + Gly.-u. – Haem.-u. – sonst nichts besond.	Gesund
243	8	,,	2 000	310	20	1	10	40	500 (70 fach)	4 000	Alb.-u. + Gly.-u. – Haem.-u. – einige Tage lang verringerte Fresslust.	Gesund
		,,	4 000	335	15							
		,,	,,	,,	20							
244	5.5	,,	520	—	15	1	5	5.5	50 (7 fach)	275	Alb.-u. + sonst-n. b.	Gesund
245	11	Subk.	1 000	200	15	1	10	11	1 100 (13 fach)	1 100	Alb.-u. + Gly.-u. – Haem.-u. – sonst. n. b.	Gesund
		,,	,,	,,	20							
246	7.5	Int.-per.	2 000	—	20	1	5	7.5	50 (7 fach)	375	Alb.-u. + Gly.-u. – Haem.-u. + sonst. n. b.	Gesund
247	6	,,	3 000	380	15	1	10	12	200 (30 fach)	1 200	Alb.-u. + Gly.-u. + Haem. + verringerte Fresslust.	Erholt.
		,,	,,	,,	15							
248	7	Sub.	1 500	—	15	30 M.	10	7	100 (13 fach)	700	Alb.-u. + Gly.-u. – Haem.-u. +	Erholt
249	10	Int.-ven.	5 000	—	20	1	10	20	200 (30 fach)	2 000	Alb.-u. + Haem.-u. + Gly.-u. +	Erholt
250	6.3	Int.-per.	2 000	—	10	1	10	9.5	150 (20 fach)	945	Alb.-u. + Gly.-u. + Haem.-u. +	Exitus
251	8.2	,,	3 000	—	15	1	10	12	150 (20 fach)	1 230	Alb.-u. + Gly.-u. – Haem.-u. + verringerte Fresslust.	Erholt
		,,	3 000	—	15							
		Kontorolle (Fälle)					2	—	5-10	—	Alb.-u. + + Gly.-u. + Haem.-u. + +	Exitus

Tierversuchen mit den im Reagensglase gewonnenen Resultaten.

Mit dem aus dem Anfangsstadium der aktiven Immunisierung gewonnenen Serum war ein sicherer passiver Immunitätswert nicht zu erzielen. Bei Steigerung des Immunitätswertes des Serums indessen zeigte sich bald die sichere Möglichkeit einer passiven Immunität.

So gelang es mir (Tablle XXIX) den Hund No. 241 durch intraperitoneale Injektion von 20 ccm Antiserum (gewonnen aus No. 36. Immunitätswert 7 000 mg p.kg. Körpergewicht) trotz einmaliger Injektion des 43 fachen der letalen Dosis von Trypsin mit leichten Erscheinungen durchzubringen. In einem weiteren Falle konnte ich den Hund No. 243 durch dreimalige prophylaktische intraperitoneale Injektion von insgesamt 55 ccm Antiserum (gewonnen aus No. 91. Immunitätswert 3 000 mg p. kg. Körpergewicht) noch nach einmaliger Injektion des 70 fachen der letalen Dosis und zwar in einer gesamten Menge von 4 000 mg Pankreatin am Leben erhalten. Die mässig starke Antikraft der anderen acht Fälle ist aus derselben Tabelle ersichtlich.

b) heterogene passive Immunisierung.

Die letale Dosis Pankreatin beträgt beim Kaninchen 950 mg p. kg Körpergewicht. Injiziert man jedoch 1—2 Stunden nach den Intoxikationsversuchen 10—20 ccm Antiserum vom Hunde so kann man, wie es mir wiederholt gelang 3 unter 4 Tiere am Leben erhalten, bei intraperitonealer Injektion des zweifachen der letalen Dosis, ca. 2 000 mg p.kg. Körpergewicht, treten bei vorheriger Injektion derselben Menge artfremden Antiserums nur schwache Erscheinungen auf.

Die passive Immunisierung ist also nicht nur homologen sondern auch heterogen möglich, wie meine Versuche gezeigt haben. Wesentlich ist, dass der Immunitätswert des Antiserums ein möglichst hoher sei. Gelegentlich der Besprechung der Anwendungsmöglichkeiten und Art der Immunisierung werde ich auf diesen Gegenstand noch zurückkommen.

Tabelle XXX.

Passive heterogene Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin.

Tier No.	Körpergew. kg.	Antiserum des Hundes				Zeitraum nach Serum-inj.	Versuch mit Kaninchen				Ergebnis	
		Inj. Stelle	Imm.-wert mit Pank. p. kg. (in mg)	Antitrypsin n. F.-G.	Inj. Menge (ccm)		% v. P.-lösung	Inj. Flüss.-menge (in ccm)	Inj. Menge p. kg. (mg)	Inj. ganzen Menge (in mg)	Symptome	Ausgang
252	1.5	Int.-ven.	1 000	—	15	1 st.	20	12	1 500	2 400	Alb.-u. + Gly.-u. — Haem.-u. —	Gesund
253	2.0	„	1 500	250	20	30-Min.	26	15	1 500	3 000	Alb.-u. + Gly.-u. — Haem.-u. +	Erholt
254	1.8	„	2 000	—	15	1 st.	20	18	2 000	3 600	Alb.-u. + sonst. n. b.	Gesund
255	2.1	„	3 000	380	20	1 st.	20	21	2 000	4 100	Alb.-u. + Haem.-u. + Glyk.-u. —	Erholt
256	1.9	„	3 500	390	15	1 st.	30	19	3 000	5 700	Alb.-u. + Glyk.-u. + Haem.-u. + +	2. Tag. Exitus
—	—	Kontorolle (3 Fälle)					20	—	800 950	—	Glyk.-u. + Alb.-u. + + Haem.-u. + + Haematmes. +	Exitus

3. Kombinierte Immunisierung.

Die Serovaccination ist durch die Arbeiten von Lorenz seit 1895 bekannt, doch wurde die Serotoxikation m.W. nur bei Diphterie nach Babes, Aloing, Nikolas u.A. und bei Tetanus nach Knorr, Bering u.A, bei Rauschbrandgift nach Grassberger und bei Vibriolysin nach Tallquist angewendet. Von einer Verwendung bei Fermentvergiftung, insbesondere gegen Trypsinvergiftung ist bisher jedoch in der Literatur nicht die Rede. Da es mir aus rein wissenschaftlichem Interesse wünschenswert erschien die Wirkungsweise bei Trypsinvergiftung, ev. zur Erzielung eines noch höheren Immunitätswertes, zu beobachten, so habe ich einige dahinzielende Versuche durchgeführt und zwar 1) bei zeitlich getrennter Injektion von Antiserum und Toxin (Trypsin

und Pankreatin) 2) bei gleichzeitiger örtlich getrennter Injektion und 3) bei Injektion der Serum und Toxin-Mischung.

a) Zeitlich getrennte Injektion von Antiserum und Toxin.

Mehrere Stunden nach der Injektion von 10—20 ccm Antiserum wurden Trypsin oder Pankreatin u.z. das 10 fache der letalen Menge intraperitoneal injiziert. Eine Woche nach dieser ersten Immunisierung wurden in derselben Weise 10—20 ccm Antiserum und das 30 fache der letalen Dosis Pankreatin injiziert, nach einer weiteren Woche wurde in derselben Weise das Antiserum und Pankreatin u. z. das 70 fache der letalen Dosis injiziert. Auf diese Weise gelang es mir sehr schnell bei 3 Hunden, ohne jeden Zwischenfall den Immunitätswert beträchtlich zu steigern.

Tabelle XXXI.

Kombinierte Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin.

(Bei zeitlich getrennter Injektion von Antiserum und Toxin.)

Tier No.	Körpergew. kg.	Seruminjektion				Toxininjektion					Ergebnis	
		Datum	Inj. Stelle	Imm.-wert mit Pank. p. kg. (in mg.)	Inj. Menge (ccm.)	Datum	Inj. Stelle	% v. Pank.-lösg.	Inj. Menge p. kg. (in mg)	Insgesamt Injizierte Menge (in mg.)	Symptome	Ausgang
258		18/IV	Int.-per.	6 400	10	18/IV	Int.-per.	5	50	350	Nichts besonders	Gesund
	7	24/ „	„	1 000	15	25/ „	„	10	200	1 400	„	„
		2/V	„	2 000	15	2/V	„	15	500	3 500	„	„
259		17/III	Int.-per.	500	10	18/III	Int.-per.	5	30	300	„	„
	10	22/ „	„	1 000	10	22/ „	„	50	100	1 000	„	„
260		5/III	Int.-ven.	800	15	6/III	Int.-per.	5	30	315	„	„
	10.5	12/ „	„	1 600	15	13/ „	„	10	120	1 260	„	„

b) Bei gleichzeitiger, örtlich getrennter Injektion.

Kolle injizierte bei Rinderpest das Antiserum intravenös und das Toxin intraperitoneal gleichzeitig und wiederholt, allmählich von Woche zu Woche die Dosis steigernd. Es gelang auch mir recht gut mit Hilfe dieser Methode in 2 Fällen nach 3maliger Injektion von Antiserum (intravenös) und

Toxin (intraperitoneal) die Dosis auf das 60fache der letalen Dosis zu steigern, ohne dass sich (ausser der Albuminurie in 1 Falle) irgendwelche bemerkenswerte Erscheinungen gezeitigt hätten. Es ist hier also in kurzer Zeit ein hoher Immunitätswert zu erreichen.

Tabelle XXXII.

Kombinierte Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin.

(Bei gleichzeitiger, örtlich getrennter Injektion.)

Tier No.	Körpergew. (in kg)	Datum	Seruminjektion			Toxininjektion				Ergebnis	
			Inj. Stelle	Imm.-wert mit Pank. p. kg. (in mg)	Inj. Menge (in ccm)	Inj. Stelle	% v. P.-lösg	Inj. Menge p. kg. (in mg)	Insgesammt Injizierte Menge (in mg)	Symptome	Ausgang
261	9.5	10/II	Sub.	1 000	10	Int.-per.	5	40	380	Nichts besonders	Gesund
	9.4	17/ „	„	1 500	15	„	10	120	1 128	„	Gesund
	9.5	25/ „	„	2 000	15	„	10	400	3 600	Alb.-urie and. n.b.	Gesund
262	5.1	24/II	Sub.	840	15	Int.-per.	5	30	150	Nichts besonders	Gesund
	4.9	29/ „	„	1 060	10	„	5	70	343	„	Gesund

c) Injektion einer Mischung von Serum und Toxin.

Wie Kolle und Shiga bei Bakterienimmunisierung injizierte ich eine Mischung von Serum und Toxin intraperitoneal an 3 Hunde, nach Neutralisierung während 15—30 Minuten bei Zimmertemperatur. Ich mischte das 30fache der letalen Dosis Pankreatin nach Neutralisierung mit 10 ccm Antiserum und injizierte diese Mischung intraperitoneal, ohne dass sich irgendwelche bemerkenswerte Symptome einstellten. Eine Woche später injizierte ich dann abermals das zehnfache der letalen Dosis (385 mg) ohne Neutralisation mit Antiserum, worauf Albuminurie ohne sonstige andere Symptome eintrat.

Aus den hier wiedergegebenen Versuchsergebnissen ist trotz der Schnelligkeit der Immunitätssteigerung ein brauchbarer Erfolg der kombinierten Immunisierung zu ersehen, unter welchen sich die zeitlich getrennte Injektion von Toxin und Antiserum besonders zu eignen scheint.

Tabelle XXXIII.

Kombinierte Immunisierung mittels Trypsin und Pankreatin.

(Bei Injektion der Serum und Toxin-Mischung.)

Tier No.	Körpergew. (in kg.)	Antiserum		Pankreatin			Mischungszeit	Inj. Stelle	Ergebnis	
		Imm.-wert mit Pank. p. kg. (in mg)	Inj. Menge	% v. P.-lösg	Inj. Menge p. kg. (in mg)	Insgesammt Injizierte Menge (in mg)			Symptome	Ausgang
263	8.0	1 000	10	5	80	640	15 Min	Int.-per.	Nichts besonders	Gesund
264	4.5	840	10	5	150	675	30 „	„	„	Gesund
265	5.5	1 500	15	10	200	1 100	20 „	„	„	Gesund
Versuch für Imm.-kraft.				5	20	385	—	„	Alb.-u. + and. n. b.	Gesund

4. Der Immunitätswert.

Zur Prüfung des Immunitätswertes injizierte ich, wie Tabelle XXXIV. genauer zeigt, intraperitoneal an 7 Hunde verschiedene Mengen Pankreatin entsprechend der Immunitätshöhe nach der Neutralisierung mit Antiserum auf 30 Minuten bei Zimmertemperatur. Danach beobachtete ich einen mässig starken Immunitätswert. Der Immunitätswert des Serums eines mit 4 000 mg Pankreatin p.kg. Körpergewicht immunisierten Hundes ist so stark, dass 10 ccm dieses Serums genügen um das 150fache der letalen Dosis (8 400 mg Pankreatin.) zu neutralisieren, wobei besonders zu bemerken ist, dass bei Injektion dieser so neutralisierten Pankreatinlösung für das Tier keinerlei Beschwerden eintraten. Ich nehme an, dass das Serum eines mit über 4000 mg Pankreatin p.kg. Körpergewicht immunisierten Hundes unter Umständen einen noch höheren Immunitätswert hat.

Es wäre daher für praktische Zwecke sehr empfehlenswert als "Immunitätseinheit" die Neutralisierung der letalen Dosis Grübler'schen Trypsins pro kg Körpergewicht eines Hundes bei 37°C in einer Stunde durch 1.0 ccm Serum anzunehmen.

Zusammenfassend kann ich wohl sagen, dass trotz der Einwände **Kirchheim's** u.A. die aktive, passive und

kombinierte Immunität mittels Trypsin nunmehr als gelungen anzusehen ist.

Tabelle XXXIV.

Immunitätswert des mit Pankreatin und Trypsin-Immunisierung erhaltenen Immunserums.

Tier No.	Körpergewicht (in kg)	Antiserum			Toxin			Zeit u. Temp. bei Mischen	Inj. Stelle	Ergebnis	
		Blutaufnehmende Zeit n. d. Inj.	Imm.-wert mit Pank. p. kg. (in mg)	Inj. Menge (in ccm)	Fach von Letalendose	Inj. Menge p. kg. (in mg)	Insgesamt Injizierte Menge (in mg)			Symptome	Ausgang
267	7.2	5. Tag	640	10	30	210	1 512	1/37°C.	int.-per.	Nichts besonders	Gesund
268	7.0	7. „	1 000	10	60	420	2 940	„	„	Alb.-u. + Haem.-u. +	Erholt
269	7.3	7. „	1 000	10	80	560	4 088	„	„	Alb.-u. + Haem.-u. + Glv.-u. +	Letal
270	7.5	8. „	1 500	10	71	400	3 750	„	„	Alb.-u. + and u. b.	Erholt
271	7	5. „	1 000	10	110	750	5 390	„	„	Haem.-u. + Glyk.-u. ±	Erholt
272	6.9	7. „	2 000	10	100	700	4 830	„	„	Haem.-u. + App. schlecht.	Letal
273	7.1	8. „	4 000	10	150	1 050	8 400	„	„	Haem.-u. + App. sch.	Erholt

V. Studien über das Antitrypsin bei der Trypsinimmunisierung.

Zur wissenschaftlichen Befestigung der vorliegenden Resultate und um das bei der Immunisierung entstehende Antitrypsin als echten Antikörper nachzuweisen, stellte ich weiterhin die nachfolgenden Studien an:

1. Ueber Wesen und Natur des Antitrypsins bei der Trypsinimmunisierung.

Diese Frage ist ebenso wie die der Bakterienimmunisierung schwer zu behandeln. M.E. wären Studien über Wesen und Natur des Antitrypsins ganz allgemein wie folgt in 4 verschiedenen Gruppen durchzuführen.

a) Der Anschauung von einer Lipoid-Eiweissverbindung nach Schwarz konnte nach Kawashima, Cobliner, Stawraki u.A. nicht beipflichtet werden, daher auch ich sie einer Nachprüfung unterzog.

b) **Landsteiner, Oppenheimer, Aroin, Döblin, Masai, Hosaka** u.A. teilten die Ansicht mit, dass Eiweiss auf die proteolytische Kraft des Trypsins hemmend wirke. Auch stellte ich einige Versuche mit Eieralbumin an und gewann die gleichen

Tabelle XXXV.

Zusammenhang von immunisiertem Antitrypsin und Eiweissgehalt des Serums.

(Grübler's Trypsin und Java's Pankreatin)

Immunis.-Zahl	Immunisierung		Zeit der Blutentnahme nach d. Inj.	Antitrypsin nach Fuld-Gross	N-Menge gr %
	Pro kg in mg	Gesammte Menge in mg			
Mit Pankreatin. Hund 8 kg					
vor d. Inj.	/			45	1.325
1	1.0	8.0	7. Tag	45	1.310
2	2.0	16.0	6. „	45	1.350
3	4.0	32.0	5. „	50	1.400
4	12.0	96.0	6. „	50	1.356
5	24.0	192.0	7. „	55	1.285
6	50.0	400.0	6. „	60	1.225
7	100.0	800.0	7. „	70	1.285
8	200.0	1 600.0	8. „	80	1.213
9	400.0	3 200.0	6. „	95	1.125
10	800.0	6 400.0	7. „	110	1.151
Mit Trypsin. Hund 10 kg					
vor d. Inj.			/	50	1.078
1	1.0	10.0	7. Tag	50	1.085
2	3.0	30.0	6. „	50	1.002
3	6.0	60.0	6. „	60	1.001
4	15.0	150.0	5. „	60	1.005
5	30.0	300.0	8. „	60	0.985
6	60.0	600.0	7. „	65	0.975
7	120.0	1 200.0	7. „	70	1.000
8	240.0	2 400.0	6. „	80	0.997
9	500.0	5 000.0	8. „	95	0.985
10	1 000.0	10 000.0	6. „	115	0.985
Mit Pankreatin. Hund 6.5 kg					
vor d. Inj.		/	/	45	1.102
1	2.0	13.0	7. Tag	45	1.078
2	4.0	26.0	7. „	/	/
3	8.0	52.0	5. „	/	
4	16.0	104.0	8. „	50	1.055
5	30.0	195.0	6. „	50	1.095
6	60.0	390.0	7. „	60	1.085
7	120.0	780.0	8. „	70	1.079
8	240.0	1560.0	8. „	75	1.081
9	500.0	3120.0	6. „	95	1.076

(Alle Hund mit Reis gefüttert und sehr gesund.)

Resultate wie im Reagenzglase. Aber wider mein Erwarten fand ich selbst bei Anwendung der Mikro-Kjeldahl-Analyse keine Zunahme des Eiweissgehaltes im Blutserum des mittels Trypsin und Pankreatin immunisierten Hundes, während nach der Methode von **Fuld-Gross** (Tabelle XXXV) eine Steigerung des Antitrypsingehaltes des Serums desselben Tieres nachzuweisen war.

Daraus erhellt, dass das Eiweiss wohl im Reagensglase auf die proteolytische Kraft des Trypsins hemmend wirkt, dass aber, wenn auch eine Steigerung des Antitrypsingehaltes nachgewiesen wurde, eine Zunahme des Eiweisses in demselben Serum nicht nachweisbar ist.

Von dieser Tatsache ausgehend müssen wir im weiteren Sinne zwei verschiedene Formen von Antitrypsin auseinanderhalten: 1) der echte Immunantikörper "Antitrypsin" 2) eine antitryptische Substanz.

c) Der Anschauung Braunstein's, dass die Entstehung des Antitrypsin's auf Zersetzungsprodukte des Eiweisses zurückzuführen sei, kann ich mich im vorliegende Falle nur teilweise anschliessen. Eine Zunahme des Antitrypsins bei verschiedenen Krankheiten halte ich aber im vorliegenden Falle für ausgeschlossen, da das bei verschiedenen Krankheiten zunehmende Antitrypsin nicht spezifisch ist.

d) Der echte Immunantikörper. Ebenso wie Natur und Wesen des durch bakteriologische Immunisierung erhaltenen Antikörpers, ist auch die des durch Trypsin-Immunisierung erhaltenen „Antitrypsins" noch unklar. Den neuesten Anschauungen nach steht die Entstehung des Immunantikörpers im Zusammenhang mit der quantitativen Veränderung des Albumins und Globulins im Blutserum. Diese Anschauung wird jetzt teilweise anerkannt und Torigata hält den Antikörper sogar für polarisiertes Eiweiss im Blutserum.

Weiterhin ist bekannt, dass zwischen der Bildung des Antikörpers und der weissen Blutkörperchen eine engere Beziehung besteht. Die parallel zu der Steigerung des Antitrypsins vor sich gehende stufenweise Vermehrung der weissen Blutkörperchen bei der Trypsinimmunisierung konnte auch ich deutlich beobachten und zwar zählte ich als Maximum 42 000 weisse Blutkörperchen

in einem ccm (nach Thoma-Zeiss) in dem Blute des mit Pankreatin bis zu 2 000 mg p. kg. Körpergewicht immunisierten Hundes nach Verlauf einer Woche.

Es ist, wie gesagt, ebenso wie bei der Bakterienimmunisierung auch hier sehr schwer der wahren Natur des Antikörpers nachzuspüren, indessen liegt, nach den Ergebnissen meiner Versuche zu urteilen, kein Grund vor an der Echtheit des Antitrypsins als Antikörper Zweifel zu hegen, da meine Ergebnisse ganz denen bei der Bakterienimmunisierung entsprechen.

2. Der echte Antikörper bei der Trypsinimmunisierung.

a) Beziehungen zwischen der im Reagensglase nachgewiesenen antitryptischen Kraft und der im immunisierten Blutserum. Die durch meine Versuche erwiesene Tatsache, dass bei aktiver Immunisierung die Immunisierungsdosis bis auf das 1000 fache der letalen Dosis gesteigert werden kann und bei passiver Immunisierung 10 ccm des Antiserums das 150 fache der letalen Dosis zu neutralisieren vermag und dass weiterhin wider Erwarten, d.h. gegen das Ergebnis des Vorversuches im Reagensglas der Eiweissgehalt im Antiserum nicht zunimmt, erfordert eine eingehende Behandlung der drei Fragen: ist der Antitrypsingehalt bei Untersuchung im Reagensglas und im immunisierten Blutserum und weiter der bei verschiedenen Krankheiten, z. B. bei Phthisis, Nephritis, Pneumonie, Krebs, Morbus Basedowii, hochgradiger Anämie, Kachexie, Leukämie usw. überall der Gleiche oder nicht und endlich: gibt es zwei Formen des sogenannten Antitrypsins?

Die erste Frage ist nach meinen bisherigen Untersuchungen meist im verneinenden Sinne zu beantworten. Zur zweiten Frage äussere ich meine Ansicht dahin, dass nach meinen Erfahrungen das bei der Trypsinimmunisierung erhaltene Antitrypsin der echet Antikörper ist, der zwar zu der antitryptischen Substanz, die bei den genannten verschiedenen Krankheiten auftritt und im Reagensglase nachweisbar ist, nähere Beziehungen hat, aber doch nicht als ein und derselbe Körper anzusehen ist. Danach muss es m.E. zwei ganz verschiedene Substanzen geben, nämlich den echten, bei der Trypsinimmunisierung auftretenden Antikörper (einschliesslich dem Normal-Antitrypsin) und die w.o. erwähnte antitryptische Substanz.

b) Beziehungen zwischen Pankreatin, Pepton und Lab bei der Immunisierung. Die Anschauung, danach das Antitrypsin deshalb nicht spezifisch als Antikörper sei, weil, wie Kirchheim u.a.m. behaupteten, es nicht nur bei der Trypsinimmunisierung, sondern auch bei der Peptonimmunisierung auftreten kann, prüfte ich bei meiner starken Steigerung des Immunitätswertes nach, da bekanntlich auch zwischen Eiweissarten und Bakterienarten mehr oder weniger Gruppenreaktionen vorkommen.

Ich injizierte Witte'sches Pepton in aufsteigender Dosis bis zu 4—5000 mg pro kg. Körpergewicht und andererseits Pankreatin bis zu 1 300 mg p. kg. Körpergewicht und verglich den Antitrypsingehalt in beiden Blutsera. Der Antitrypsingehalt steigt auch bei der Peptonimmunisierung, aber nicht so hoch wie bei der Pankreatinimmunisierung. Er zeigt in dem genannten Falle der Peptonimmunisierung auf 80 A.T.E.$^{37°-37°}_{30'-1St.}$ und im genannten Falle der Pankreatinimmunisierung auf 210 A.T.E.$^{37°-37°}_{30'-1St.}$. Ich neige daher zu der Ansicht, dass es sich bei der Antitrypsinsteigerung bei der Peptonimmunisierung um eine Art Gruppenreaktion handelt.

Tabelle XXXVI.

Vergleich des Trypsingehaltes des Hundeserums bei Immunisierung mit Pepton und Pankreatin.

Immun.-No.	Immunisierung		Zeit der Blutaufnahme nach d. Inj.	Antitrypsin nach Fuld-Gross
	P. kg. in mg	Gesammte Menge in mg		
Mit Pankreatin. Hund 11 kg				
vor d. Inj.	/	/	/	45
1	2	22	7. Tag	50
2	4	44	6. „	50
3	10	110	7. „	50
4	20	220	8. „	50
5	40	440	6. „	65
6	80	880	7. „	75
7	160	1 760	6. „	85
8	320	3 520	7. „	100
9	650	7 150	7. „	120
10	1 300	14 300	7. „	160
11	2 500	24 500	6. „	210
Mit Witte'schem Pepton. Hund 9 kg				
vor d. Inj.	/	/	/	50
1	10	90	7. „	50
2	20	180	6. „	55
3	40	360	7. „	55

4	96	720	7. „	60
5	160	1 440	5. „	60
6	320	2 880	7. „	65
7	650	5 850	7. „	70
8	1 300	11 300	7. „	70
9	2 600	23 400	6. „	70
10	5 000	45 000	7. „	75
11	7 000	63 000	7. „	80
Mit Witte's Pepton. Hund 8 kg				
vor d. inj.	/	/	/	45
1	10	30	7. „	45
2	20	160	8. „	45
3	40	320	7. „	50
4	80	640	7. „	55
5	160	1 280	6. „	60
6	320	2 560	6. „	65
7	650	5 200	7. „	70
8	1 300	10 400	7. „	75
9	2 600	20 800	6. „	75
10	5 000	40 000	7. „	80

Weiterhin prüfte ich die Widerstandsfähigkeit von Hunden, die mit Pepton immunisiert worden waren, gegen Trypsinvergiftung. Zwei Hunde, die mit 2 000 mg Pepton p. kg. Körpergewicht der eine und der andere mit 3 000 mg p.kg. Pepton Körpergewicht sehr hochwertig immunisiert worden waren, starben sofort nach intraperitonealer Injektion des 6 fachen der letalen Dosis Pankreatin der eine und der andere nach intraperitonealer Injektion des 7 fachen der letalen Dosis. Es zeigte sich also, dass eine Widerstandsfähigkeit gegen Trypsinvergiftung durch Peptonimmunisierung nicht erzielt werden kann, und dass also die Antikörper nicht dieselben sein können.

Anschliessend prüfte ich die Beziehungen zwischen Antilab und Antitrypsin nach, da Antilab von Morgenroth als spezifisch für die Lab-Immunisierung angegeben wurde. Bei meinen Immunisierungsversuchen mit Witte'schem Lab beobachtete ich eine deutliche Steigerung der Antilabwirkung des immunisierten Serums in frischer neutraler Milch nach der Fuld-Wohlgemuth'schen Methode unter peinlichster Vermeidung aller möglichen Fehlerquellen, dagegen war an dem mittels Trypsin oder Pepton hochgradig immunisierten Serum eine Steigerung der Antilabwirkung nur in äusserst geringem Umfange, unter Umständen fast nicht zu beobachten. Während die Antilabwirkung durch Labimmunisierung stark steigt, beobachtete ich nur noch eine geringe Steigerung des Antitrypsins. (u. z. auf Ant. E. 20 $\frac{37°-37°}{30'-1St.}$ nach Fuld-Gross). Das heisst, dass die antifermentative Wirkung auf das Antigen im allgemeinen spezifisch ist.

Tabelle XXXVII.

Untersuchung über die antifermentative besond. antitryptische und antilab-Wirkung des Blutserums des mit Trypsin bezw. Lab immunisierten Hundes.

(Zimmertemperatur 28°C)
Mittelwert von 5 Bestimmungen.

No.	Käselablösung (Witte) in ccm	0.85 % Nacl-lösung in ccm	Frische Kuhmilch in ccm	Ergebnis: 10 % Serum des mit Witte's Pepton bis zu 4000 mg. p. kg. K. immunisierten Hundes. Ant. E. 80 37°C 1 St. 1 ccm	Ergebnis: 10 % Serum des mit Pankreatin bis 1500 mg. p. kg. Körp. imm. Hundes Ant. E. 210 38°C 1 St. 1 ccm	Ergebnis: 10 % Serum d. normalen Hundes Ant. E. 50 38°C 1 ccm	Ergebnis: 10 % Serum d. m. Lab. imm. Hundes Ant. E. 680 38°C 1 ccm	Kontrolle: 0.85 % Nacl-lösg 1 ccm
1	1 % 0.6	0.4	2.0	+	+	+	+	+
2	0.5	0.4	2.0	+	+	+	–	+
3	0.4	0.6	2.0	+	+	+	–	+
4	0.3	0.7	2.0	+	+	+	–	+
5	0.2	0.8	2.0	+	+	+	–	+
6	2 ‰ 1.0	0	2.0	–	–	–	–	+
7	0.9	0.1	2.0	–	–	–	–	+
8	0.8	0.2	2.0	–	–	–	–	+
9	0.7	0.3	2.0	–	–	–	–	+
10	0.6	0.4	2.0	–	–	–	–	+
11	0.5	0.5	2.0	–	–	–	–	+
12	0.4	0.6	2.0	–	–	–	–	+
13	0.3	0.7	2.0	–	–	–	–	+
14	0.2	0.8	2.0	–	–	–	–	–
15	0.1	0.9	2.0	–	–	–	–	–
16	1 ‰ 0.9	0.1	2.0	+	–	–	–	–

Aus den obigen drei Versuchen geht hervor, dass wenn der Antitrypsingehalt bei der Peptoninjektion gesteigert wird, dies doch nur als eine Art Gruppenreaktion aufzufassen ist und jede antifermentative Wirkung im Antiserum als Antigen spezifisch ist.

c) Komplementbindungsreaktion.

Kirchheim und Wetzel teilten mit, dass die Grösse des Komplementschwundes bei der Pankreatinvergiftung zur Schwere und Dauer der Vergiftung nicht proportional ist und dass es eine völlige formale Uebereinstimmung im Verhalten des Komplements

bei der Anaphylaxie gibt. Meiner Ansicht nach aber genügt die Erklärung, dass der Komplementschwund des Serums bei der Trypsinimmunisierung spezifisch ist, selbst dann, wenn diese Komplementreaktion auch an mit Pepton und anderen Fermenten immunisierten Sera beobachtet wird; denn es gibt einen quantitativen Unterschied zwischen diesen Reaktionen. Das zu beweisen war der Zweck der nun folgenden Versuche:

Das angewandte hämolytische System ist Hämolysin, der hämolytische Wert beträgt 2 500, 5 % ige Erythrozytenlösung von Hammelblut und Komplement des Meerschweinchenserums. Als Antigen benützte ich Pankreatin und Trypsin. Ich stellte die Versuche mit dem Serum von mittels Pankreatin und Pepton immunisierten Hunden und Kaninchen an. Während mir die Versuche mit den Hunden völlig misslangen, erhielt ich bei den Versuchen mit den Kaninchen den in der Tabelle XXXVIII. wiedergegebenen grossen Unterschied. Die Reaktion war aber im letzteren Falle, gegenüber dem mit Pankreatin und Trypsin immunisierten Serum, so schwach, dass ich auch hiernach eine Gruppenreaktion mit Recht für die

Tabelle XXXVIII.

Komplementbindungsreaktion bei Trypsin- und Peptonimmunisierung. (2 Stunden und 37°C.)

Tier No. (Kaninchen)	Immunisierung			Zeitraum zwischen Injektion und Blutaufnahme in ccm	Immunisierten Serummenge in ccm	1 % Trypsinlösung (Grübler) in ccm	1 % Hämolysin (H. Wert 2500) in ccm	5 % Erythrocyten des Hammelblutes in ccm	Anzahl d. Best.	Komplementverschwunde (Mitelwert)
	Injektionsmittel	Anzahl der Injektion	Immunitätswert in mg. p. kg.							
412	T	7	1 500	7	0.1	1.0	1.0	1.0	3	0.15
413	T	9	2 000	8	0.1	1.0	1.0	1.0	4	0.23
414	T	6	1 200	9	0.1	1.0	1.0	1.0	2	0.15
415	P	7	1 800	6	0.1	1.0	1.0	1.0	3	0.11
416	P	4	800	7	0.1	1.0	1.0	1.0	4	0.09
417	Pep.	7	2 000	7	0.1	1.0	1.0	1.0	2	0.008
418	Pep.	9	2 500	6	0.1	1.0	1.0	1.0	3	0.01
419	Pep.	8	2 000	5	0.1	1.0	1.0	1.0	3	0.01

T = Trypsin. P = Pankreatin. Pep. = Pepton.

einzige Erklärung halte. Wenn man allerdings diese Erscheinung zu scharf nach der eigenen Erkenntnis betonen wollte, könnte es, wie Wetzel schon sagte, leicht geschehen, dass man in die eigenen Schlingen gerät.

Das Vorhandensein einer leichtgradigen Gruppenreaktion ist von der Immunitätsforschung anerkannt. Die Immunitätsreaktion im Reagensglase ist nur als ein Teil der Immunitätserscheinung anzusehen. Wenn also die antitryptische Kraft im Reagensglase etwas schwächer als die des Antikörpers bei der Immunisierung ist, so müssen wir dabei entschieden die mitgeteilten Erfolge der aktiven, passiven und kombinierten Immunisierung im Tierexperimente in Berücksichtigung ziehen.

Von diesen Erwägungen ausgehend halte ich das Antitrypsin für den echten Antikörper für die Trypsinintoxikation und möchte daran festhalten, dass er spezifisch ist, freilich nicht in dem scharfbegrenzten Sinne nach **Ehrlich**, sondern im neuesten immunologischen.

VI. Ueber den prophylaktischen und therapeutischen Wert der Pankreatinimmunisierung gegen akute hämorrhagische Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung.

Zur weiteren Prüfung des praktischen Wertes der in den vorangehenden Versuchen mit so gutem Erfolge durchgeführten aktiven, passiven und kombinierten Immunisation zur Prophylaxie und Therapie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung stellte ich die nachstehenden Versuche an.

I. Ueber den prophylaktischen Wert der Trypsinimmunisierung.

a) Ueber die Möglichkeit eines Erfolges gegen Nekrosenbildung als Folge von subkutaner Injektion von Pankreassaft, Trypsin und Pankreatin: Um die Tatsache der Nekrosenbildung weiterhin nachzuprüfen und vor allen Dingen den prophylaktischen Wert des Antiserums gegen Nekrosenbildung nachzuweisen, nekrotisierte ich 20 Hunde durch subkutane Injektion von Trypsin und zwar

10 davon erst nach prophylaktischer aktiver, passiver und kombinierter Immunisierung. Dabei fand ich 80 % der prophylaktisch behandelten Tiere frei von jeglicher Nekrosenbildung, während bei den 10 Kontrolltieren durchweg Nekrosenbildung auftrat. Dieses Resultat wäre wahrscheinlich noch besser ausgefallen, wenn der Immunitätswert gesteigert worden wäre. Es scheint mir nach allem klar, dass die Immunisierung auch gegen lokale Affektion recht wertvolle Dienste zu leisten vermag.

Tabelle XXXIX.

Ueber den prophylaktischen Wert der Immunisierung gegen Nekrosenbildung als Folge von subkutaner Injektion von Trypsin und Pankreatin.

Tier No. (Hund)	Körpergewicht in kg	Inj. Stelle	Immunisierung: Imm.-art.	Immunisierung: Inj. Stelle	Immunisierung: Imm.-wert mit Pank. p. kg. in mg	Immunisierung: Serummenge in ccm	Versuch: % v. Pank. od. Tryp.	Versuch: Inj. Menge p. kg. in mg	Versuch: Insgesammt injizierte Menge in mg	Ergebnis
276	16	Rücken	Aktive Imm.	Int.-per.	16	—	4	32	512	Mässig stark
277	13	"	Aktive Imm.	"	16	—	8	16	208	Leichtgradig
278	6	Gutealgegend	Aktive Imm.	"	200	—	8	30	180	Nicht zu erkennen
86	12	"	Aktive Imm.	"	400	—	10	50	300	"
279	5	Rücken	Passive Imm.	—	500 1 000	10 10	T S	20	80	"
280	10	"	Passive Imm.	—	1 000 1 500	10 15	8	30	300	"
281	1.5	"	Passive Imm.	—	1 500 1 500	15 10	8	50	275	"
282	5.1	"	Kombinierte Imm.	—	1 500	15	8	40	204	"
				Int.-per.	125	—				
283	6.5	"	Kombinierte Imm.	—	4 000	15	8	50	340	"
				Int.-per.	150	—				
Kontrolle (5 Fälle)							3—8	8—12	40—50	Hochgradig

b) Ueber die Erfolge gegen Pankreassaftvergiftung. Ueber die Erfolge der Immunisierung gegen allgemeine Intoxikation durch Trypsin und Pankreatin habe ich bereits w.o. berichtet. Gegen Pankreassaftvergiftung kann ich, wie die Tabelle zeigt, von guten

Erfolgen berichten. Es traten nämlich in allen Fällen nur geringe Symptome ein für das 3 fache der Kontrolle bei frischem Pankreassaft ebenso wie bei aktiviertem, während alle Kontrollhunde unter typischen Symptomen zugrunde gingen.

Tabelle XXXX.

Prophylaktischer Wert gegen Pankreassaftvergiftung.

Tier No. (Hund)	Körpergewicht in kg	Prophylaktische Immunisierung				Experiment	Ergebnis	
		Immunitätsart	Injektionsstelle	Immunitätswert in mg. p. kg.	Antiserummenge.		Symptome	Ausgang
181	5.8	Aktive Imm.	Intraperit.	P 1 000	—	15 ccm frisches Pankreassaftes	Einige Tage Hämaturie, Albuminurie, aber rasch erholt.	Geretten
182	7.2	Passive Imm.	Subkut. „	P 2 500 P 3 000	20 15	4 ccm Pank. mit 0.5 ccm 22 % Cl_2 Ca		Geretten
183	8.5	Kombin. Imm.	Subkut. „	P 2 500 P 100	20 —	5 ccm Pankreassaft mit 5 ccm Galle		Erholt
Kontrolle								
34	7.0					5 ccm frische Pankreassaft	Hochgradige Glykosurie, Hämaturie, Exitus unter kollaps	Letal
31	6.0					3 ccm Pank.-saft mit 0.3 ccm 22% $CaCl_2$		Letal
35	4.7					2 ccm Pank.-saft mit 2 ccm Galle		Letal
185	7.5					4 ccm frischer Pankreassaft		Letal

c) Ueber die Immunisierung gegen Nekrosenbildung bei Resektion des Pankreas ohne die Nähte an der Schnittfläche, deren Aetiologie schon w.o. behandelt wurde, kann ich ebenfalls von guten Erfolgen berichten, nämlich die Abwendung des Exitus bei 75 % der Versuchstiere, während alle Kontrollhunde unter typischen Symptomen zugrunde gingen. Nach Reoperation der geretteten Fälle ist zwar eine leichtgradige Pankreasnekrose zu beobachten, indessen ist diese Affektion bei den immunisierten Tieren bedeutend leichtgradiger als bei den Nichtimmunisierten, sodass der Erfolg der Immunisierung unzweifelhaft feststeht.

Tabelle XXXXI.

Prophylaktischer Wert gegen Nekrosenbildung.

(Bei Resektion des Pankreas ohne Nähte nach dem Fressen)

Tier No. Hund	Körpergewicht in kg	Prophylaktische Immunisierung: Immunitätsart	Injektionsstelle	Immunitätswert in mg p. kg	Antiserummenge in ccm	Experiment (1 Stunde nach d. Fressen)	Ergebnis: Symptome	Ausgang	Pathologische Befund
163	5.0	Aktive Imm.	Intraperit.	500	—	Resektion 3/5 des Unterschenkels des Pankreas	Glykosurie, Hämaturie einige Tage lang. Körperlich ziemlich heruntergekommen, doch allmählich erholt.	Gerettet	Nach Reoperation acute hämorrhag. Pankreasnekrose in leichtem Grade.
164	6.1	Aktive Imm.	„	820	—	„ 3/5 „ „		Gerettet	
165	7.1	Kombinierte Imm.	Int.-per. Subut.	50 1 000	— 20.0	„ 4/5 „ „		letal (2. Tage)	
166	8.5	Kombinierte Imm.	Subut. Int.-per.	2 500 70	20.0 -	„ 4/5 „ „		Gerettet	
Kontrolle									
153	5.0					„ 3/5 „	Hochgradige Glykosurie, Hämaturie, Exitus unter Kollaps	Letal (5. Tag)	Ausgedehnte akute hämorrhagische Pankreasnekrose
154	6.5					„ 3/5 „		Letal (2. Tag)	
167	7.3					„ 4/4 „		Letal (4. Tag)	

d) **Ueber die Erfolge der Immunisierung gegen intraperitoneale Eingiessung des Pankreasbreis.** Während die Vergiftung durch intraperitoneale Eingiessung von nur 1/8 der Menge des eigenen Pankreasbreis nach dem Fressen genügt um das Tier zu töten, waren nach Immunisierung in 4 Fällen trotz Injektion des 24 fachen der letalen Dosis doch nur leichte Vergiftungssymptome zu beobachten.

e) **Ueber die Erfolge gegen akute hämorrhagische Pankreasnekrose:** Wie oben dargelegt lässt sich die akute hämorrhagische Pankreasnekrose durch intrapankreatische Injektion von Pankreassaft, Trypsin und Pankreatin erzeugen. Bei den aktiv, passiv und kombiniert immunisierten 5 Fällen dagegen zeigten sich trotz der Injektion des 10 fachen der letalen Menge nur geringe Symptome und waren nach Relaparotomie nur ganz leichtgradige Veränderungen nachweisbar.

Tabelle XXXXII.

Prophylaktischer Wert gegen Pankreasbreivergiftung.

(Pankreabrei 1 Stunde nach d. Fressen aufgenommen.)

Tier No (Hund)	Körpergewicht in kg	Prophylaktische Immunisierung				Experiment		Ergebniss	
		Immunitätsart	Injektionsstelle	Immunitätswert in mg p. kg	Antiserummenge in ccm	Pankreasmenge	Eingiessungsstelle	Symptome	Ausgang
34	11.0	Aktive Imm.	Intra-perit.	800	—	Gleiche Menge d. eigenen Pankreas	Int.-per.	Nur Albuminurie, keine Glykosurie und Haematurie, rasch erholt.	Gerettet
91	9.5		„	2 000	—	3 fache Menge d. eigenen Pankreas	„		Gerettet
168	12.0	Passive Imm.	Subkut. „	1 500 2 500	20 15	Gleiche Menge d. eigenen Pankreas	„		Gerettet
169	7.5	Kombin. Imm.	Subkut. „ Int.-per.	1 500 3 000 100	15 20 —	2 fache Menge d. eigenen Pankreas	„		Gerettet
Konttrolle									
170	6.5					1/6 Menge von eigene Pankreas	„	Hochgradige Glykosurie u. Haematurie. Exitus unter Kollaps.	Letal (1. Tag)
171	8.0					1/4 „ „	„ „		Letal (3. Tog)
172	7.5					1/8 „ „	„ „		Letal 3. Tag)

Tabelle XXXXIII.

Prophylaktischer Wert gegen akute hämorrhagische Pankreasnekrose nach intrapankreatischer Injektion von Trypsin.

Tier No. (Hund)	Körpergewicht in kg	Prophylaktische Immunisierung				Experiment			Ergebnis		
		Immunitätsart	Injektionsstelle	Immunitätswert in mg. p. kg	Antiserummenge in ccm	% von Toxinlösung	Injizierte Menge in mg p. k.	Insgesammt Inj.-menge in mg	Symptome	Pankreasbefund bei Reoperation	Ausgang
173	6.8	Aktive Imm.	Int.-per.	P 800	—	P 5	50	340	Glykosurien. Albuminurie allmählich erholt.	Leichtgradige akute hämorrhagische Pankreasnekrose.	Gerettet
174	9.2		„	P 1 500	—	P 10	70	644			Gerettet
175	6.2	Passive Imm.	Int.-ven. Subk.	P 1 500 P 100	20 20	P 5	30	186			Gerettet
176	8.1	Kombin. Imm.	Subk. Int.-per.	P 1 500 P 100	30 —	P 5	20	112			Gerettet
177	6.5		Subk. Int.-per. Int.-ven. Int.-per.	P 2 500 P 70 P 3 500 P 200	20 — 20 —	P 5	30	243			Gerettet

Kontrolle								
178	5.6		P 5	20	112	Haematurie Glykosurie Exitus unter Kollaps	Hochgradige akute hämorrhag. Pankreasnekrose.	Letal
179	7.2		P 5	14	1 00.S			Letal
180	6.5		T 10	8	50			Letal

Nach dem hier Mitgeteilten ist, wenn auch bei Injektion ziemlich grosser Dosen eine Infektion im Pankreas nicht zu vermeiden ist, die prophylaktische Bedeutung der Immunisierung gegen lokale Nekrosenbildung im Pankreas und Bindegewebe ebenso wie gegen die allgemeine Pankreassaftvergiftung, klar. Dieser prophylaktische Wert lässt sich wie in Tierexperimenten, so auch im Reagensglase nachweisen.

2. Ueber den therapeutischen Wert.

Um von vornherein die Erfolge der Serumanwendung gegen die Trypsin- und Pankreatinvergiftung sicher zu stellen, wandte ich das 4—7 fache der letalen Menge von Trypsin und Pankreatin zur Injektion an. Drei, neun und 12 Stunden nach der Intoxikation injizierte ich dann 20 ccm des Immunserums intravenös oder intraperitoneal und hatte die Genugtuung 4 unter 5 Fällen mit mässigen Symptomen zu retten.

Tabelle XXXXIV.

Therapeutischer Wert gegen Trypsinvergiftung.

Tier No. (Hund)	Körpergewicht in kg	Experiment: Injektionsstelle	Experiment: Injizierte Menge in p.kg	Experiment: % von Toxinlösung	Experiment: In gesammte Inj.-menge in mg.	Zeitraum von d. Exp. bis Seruminjektion in Stunden	Therapeutische imm. Behandlung: Immunitätswert in my p. k.	Therapeutische imm. Behandlung: Antiserummenge in ccm	Therapeutische imm. Behandlung: Injektionsstelle	Ergebnis: Symptome	Ergebnis: Ausgang	Ergebnis: Pathologischer Befund
185	4.0	Int.-per.	P 30	5	420	3 St.	1 500	20	Int.-per.	Leichtgradige Hämaturie. Albuminurie. Ziemlich heruntergekommen doch ausser einem in Fälle erholt	Gerettet	Nach Reoperation auch leichtgradige Nekrose u. Blutung an d. Pankreas Leber. Milz u.s.w.
186	9.0	Int.-per.	P 30	5	270	9 „	2 500	20	Int.-per.		Gerettet	
187	5.1	„	P 30	5	255	3 „	2 000	20	„		Gerettet	
189	5.2	„	P 20	5	260	9 „	2 000	20	Int.-per.		Letal (5 Tag)	
190	5.1	„	T 20	5	102	12 „ 15 „	2 000 1 500	20 20	„		Gerettet	

Kontrolle Versuche wie prophyrakt. P = pankreatin. T = Trypsin.

Ebenso waren unter 3 Fällen (Hunden) von Pankreasresektion nach dem Fressen ohne Naht an der Schnittfläche, nach welcher Operation die Tiere immer alle eingegangen waren, 2 durch einmalige bezw. zweimalige intravenöse bezw. intraperitoneale Injektion von 20 ccm des Immunserums zu retten.

Tabelle XXXXV.

Therapeutischer Wert gegen Nekrosenbildung des Pankreas.

(Bei Resektion des Pankreas ohne Nähte nach dem Fressen)

Tier No. (Hund)	Körpergewicht	Experiment	Therapeutische Behandlung				Ergebnis		
			Zeitraum v. d. Exper. bis Seruminjektion in St.	Immunitätswert in my P. kg.	Antiserummenge in ccm	Injektionsstelle	Symptome	Ausgang	Pathologische Befund
191	7.5	Resektion 3/4 d. Unterschenkels	6 St „	P 2 500 P 1 800	20 20	Int.-per. Int.-per.	Leichtgradige Glykosurie. Albuminurie allm. erholt	Gerettet	Mittelmässige akute hämorrh. Pankreasnekrose
192	9.2	„ 4/5 „	5 „	P 1 800 „	20 20	Int.-per. Int.-ven.		Gerettet	
193	8.4	„ 3/5 „	3 „	P 3 500 „	20 20	Int.-per. Int.-per.		Gerettet	
gegen Pankreasbreivergiftung									
194	7.5	Pankreasbrei um 3 fache v. letale	3 St. „	P 2 000 „	20 20	„	Nur Albuminurie, ein Tage Hämaturie, ausser ein Fall erholt	Gerettet	Nur Verwachsung d. Eingeweideorgan mit Blutung
195	8.2	„ 3 fache „	6 St. 9 „	P 3 000 „	20 20	„		Gerettet	
196	6.8	„ 3 fache „	12 St. 15 „	P 2 500 „	20 20	„		Letal	

Bei intraperitonealer Eingiessung des 3 fachen der letalen Menge des Pankreasbreis waren ebenfalls durch zweimalige Injektion von 20 ccm des Immunserums unter 3 Tieren 2 zu retten. Auch der dritte Fall wäre zweifellos zu retten gewesen, wenn die Immunserum-Injektion rechtzeitig innerhalb 12 Stunden vorgenommen worden wäre.

Bei akuter hämorrhagischer Pankreasnekrose, zu deren Erzeugung das 5—6 fache der letalen Dosis verwendet wurde, ging unter 4 Hunden einer ein, weil die Dosis zu stark gewesen war und die Seruminjektion zu spät erfolgte. Alle übrigen Tiere kamen mit mässigen Symptomen davon.

Tabelle XXXXVI.

Therapeutischer Wert gegen akute hämorrhagische Pankreasnekrose nach intrapankreatischer Injektion des Trypsin

Tier No. (Hund)	Körpergewicht in kg.	Experiment			Zeitraum von d. Exper. bis Seruminjektion in St.	Therapeutische Behandlung			Ergebnis		
		Injizierte Menge in mg. p. kg.	% v. Toxinlösung	Insgesamt injizierte Menge in mg		Immunitäts-Wert in mg p. kg.	Injizierte Serummenge in ccm	Injektionsstelle	Symptome	Ausgang	Pathologische Befunde
197	5.1	P 30	5	153	3 St.	1 000	20	Int.-per.	Leichtgradige Glykosurie, Albuminurie, ausser im Fall allm. erholt	Gerettet	Leichtgradige akute hämorrhagische Pankreasnekrose.
198	6.2	P 30	5	186	6 „	1 500	20	Subktan		Gerettet	
199	5.5	P 40	5	220	9 „	2 500	20	Int.-per,		Gerettet	
200	7.8	T 40	5	312	15 „	2 500	20	„		Letal	

P = Pankreatin. T = Trypsin.

Was den Zusammenhang von Antigen und Antikörper angeht, so ist erkennbar, dass die Neutralisationskraft des Serums parallel zur Immunisationshöhe zunimmt. Die Immunitätsdauer ist am längsten bei der aktiven Immunisierung, bei der der Antikörper noch 6 Monate lang nachweisbar bleibt, bei der passiven Immunität ist er noch 4 Wochen lang nachweisbar.

Eine Nebenwirkung der Seruminjektion ist weder bei Tieren noch bei Menschen (4 Fälle) nachweisbar.

Im Ganzen lässt sich wohl sagen, dass mir die prophylaktische und therapeutische Behandlung der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung durch aktive, passive und kombinierte Immunisierung wohl gelungen ist. Selbst wenn in gewissem Grade eine Affektion bei Injektion sehr grosser Mengen des Toxins noch nachweisbar, so ist diese doch bedeutend leichtgradiger als bei den nichtimmunisierten Fällen und sind diese leichtgradigen Fälle mit nur geringen Symptomen immer am Leben zu erhalten. Meinen ätiologischen Anschauungen nach ist die akute hämorrhagische Pankreasnekrose keine lokale Affektion, sondern eine allgemeine Pankreassaftvergiftung. Sollte es wirklich nur eine leichte lokale

Affektion im Pankreas geben, so sind diese Fälle durch Immunisierung zweifellos am Leben zu erhalten. Sicher ist jedenfalls, ohne irgendwelchen Schaden befürchten zu müssen, dass diese Immunisierung klinisch bei Pankereasoperationen und akuter hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung mit gutem Erfolge anwendbar sein wird und ich empfehle, schon wegen des Ausschlusses jeden Risiko's bei ohnehin meist hoffnungslosen Fällen, die Anwendung der Trypsinimmunisierung sowohl prophylaktisch als auch therapeutisch.

VII. Zusammenfassung.

I. Aetiologie.

1) Die experimentell durch intraperitoneale Injektion des Pankreassaftes, durch intrapankreatische Injektion von Trypsin, durch Resektion des Pankreas, durch intraperitonealen Eingiessung des Pankreasbrei und durch intrapankreatische Injektion der Galle erzeugten Krankheitserscheinungen, sowie die pathologisch-anatomischen Befunde stimmen im Grossen und Ganzen mit den klinischen Befunden überein. Experimentell lassen sich in der Mehrzahl der Fälle Glykosurie, Hämaturie, Hämatemesis und okkulte Blutungen im Kot nachweisen.

2) Ausser akuter hämorrhagischer Nekrose im Pankreas kann man die nämliche Veränderung auch in der Leber, Milz, Niere, Knochenmark u.s.w. konstatieren, was auf eine nicht allein auf den Pankreas lokalisierte, sondern allgemeine toxische Affektion hinweist.

3) Während der inaktivierte Pankreassaft ohne Aktivierung durch Enterokinase und Galle akute hämorrhagische Pankreasnekrose zu erzeugen nicht imstande ist, kann seine Giftigkeit bei intraperitonealer Injektion auch ohne jede Aktivierung nachgewiesen werden. Dieses Resultat erklärt die Tatsache der Entstehung dieser Affektion durch das Eindringen des frischen Pankreassaftes in die Peritonealhöhle und entspricht meiner Anschauung, dass der frische Pankreassaft auch ohne besondere Aktivierung proteolytische Kraft habe.

4) Die Giftigkeit des Pankreassaftes steht in engem Zusammenhang mit seiner proteolytischen Kraft; Steapsin und Amylopsin spielen nur eine Nebenrolle als Erreger der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose.

5) Trypsin hat die Fähigkeit, durch Verdauung das lebende Gewebe zu nekrotisieren und wirkt weiter hämolytisch, hämorrhagisch und auf die Blutgerinnung hemmend. Treten diese Wirkungen gemeinsam auf, so geht der Fall tödlich aus.

6) Das Zersetzungsprodukt, das durch Trypsinverdauung sich im lebenden Organismus entwickelt, wirkt giftig und wird zur direkten Todesursache bei Trypsinvergiftung.

7) Einige Forscher halten Anaphylaxie für die Todesursache bei der Trypsinvergiftung. Dieser Anschaunng kann ich mich nicht anschliessen, da bei meinen Versuchen zur Anaphylaxie durch aktive und passive Sensibilisierung mittels Trypsin stets nur negative Resultate erzielt wurden.

8) Die Hauptursache der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung ist die proteolytische Wirkung des Trypsins; aber die unmittelbare Todesursache bei dieser Erkrankung ist Vergiftung mit den durch Trypsinverdauung im lebenden Organismus entstehenden Zerfallprodukten. Daher hielt ich es für gegeben die Immunitätsforschung durch Trypsin zur Prophylaxie und Therapie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung auszuführen.

II. Ueber die eiweissverdauende Wirkung des Pankreassaftes.

a) Zur Frage der proteolytischen Kraft des frischen, inaktivierten Pankreassaftes.

9) Seit Heidenhain und Pawlow ist allgemein angenommen worden, dass der inaktivierte Pankreassaft Eiweiss nicht zu verdauen imstande sei. Es gelang mir jedoch in dem nach der Methode von **Pawlow** und **Bernard** frisch aufgenommenen inaktivierten Pankreassaft mit Hilfe der Methode von **Fuld-Gross** und **Söhrensen**

eine, wenn auch schwache, proteolytische Kraft nachzuweisen.

10) Die proteolytische Kraft des Pankreassaftes hat keinen Zusammenhang mit dem Vorhandensein der proteolytischen Kraft im inaktivierten Pankreassaft und der Erepsinverdauung nach Bayliss und Starling oder der Konzentration des Saftes, wie Sawitsch meinte, oder der aufgenommenen Nahrungsstoffe, wie Pawlow annahm.

11) Ich schlage vor den Stoff, der im inaktivierten Pankreassaft eiweissverdauend wirkt, ebenfalls „Trypsinogen" zu nennen.

12) Jedes der drei Profermente im Pankreassaft: Trypsinogen, Steapsinogen und Amylopsinogen, hat schon vor der Aktivierung, wenn auch nur in geringem Umfange, so doch eine spezifische Verdauungskraft.

13) Die Wasserstoffionkonzentration des frischen Pankreassaftes ist nach Michaelis' Färbmethode P, H. 8, 4 und die Alkalilät desselben ist unter Verwendung von Alizarinrot als Indikator 0.0318% Natriumkarbonatlösung, d. i. nur der zehnte Teil der von Walther und Wohlgemuth gefundenen Zahl.

b) Ueber die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

14) Die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes ist, wie w.o. festgestellt wurde, schwach. Aktiviert man aber den Pankreassaft durch frische Enterokinase, so nimmt die proteolytische Kraft desselben sofort um das 45fache zu und zeigt 128 000 $E^{37°-37°}_{1st.-1st.}$ nach Fuld-Gross.

15) Nach Wohlgemuth wird die proteolytische Kraft des Pankreassaftes bei der Aktivierung durch die Galle nur verdoppelt, wenn aber der frische Pankreassaft durch frische Galle aktiviert wird, so nimmt die proteolytische Kraft desselben sofort um das 150fache zu und zeigt dann 22 000 $E^{37°-37°}_{1st.-1st.}$.

16) Es gab bisher keinerlei Mitteilung über das Zusammenwirken der Enterokinase und der Galle bei der Aktivierung der Eiweissverdauung durch den Pankreassaft. Es gelang mir nun nachzuweisen, dass bei diesem Zusammenwirken die proteolytische Kraft um das 1 360fache verstärkt wird und also dann 394 000 $E^{37°-37°}_{1st.-1st.}$ zeigt.

17) Die proteolytische Kraft des Pankreassaftes

nach Aktivierung durch Galle und Enterokinase vermag auch die beiden, bis auf den heutigen Tag als unerklärlich dargestellten Fragen, warum akute hämorrhagische Pankreasnekrose durch den Pankreassaft augenblicklich entstehen könne und woher der Pankreassaft die proteolytische Kraft nimmt, die im Darmrohr vorhandenen grossen Eiweissmengen zu verdauen, zu beantworten.

c) Zur Frage der bakteriologischen Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

18) Die Ansicht, dass die proteolytische Kraft des Trypsinogens im Pankreassaft durch Bakterien aktiviert würde, ist seit alters verbreitet. Nun gelang es mir aber mit Hilfe der Methode Fuld-Gross und von Tierversuchen nachzuweisen, dass der frisch aufgenommene, inaktivierte Pankreassaft allein durch stark virulente Bakterien u.z. Bacterium coli comm., Staphylokokken, Streptokokken nicht aktiviert werden kann und ferner, dass auch durch deren Zusammenwirken mit Galle und Enterokinase eine Erhöhung der proteolytischen Kraft nicht statthat.

19) Man kann die Theorie der Infektion durch Bakterien als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose, wenn sie als Erklärung für gewisse seltene Fälle betrachtet wird, annehmen. Aber die Ansicht, dass diese Krankheit durch bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft verursacht werde, trifft nicht das Richtige.

20) Meine andern Ortes geäusserte Ansicht, dass der frische Pankreassaft seine proteolytische Kraft ohne Aktivierung durch Bakterien entfalte, sei hiermit unterstrichen.

III. Aktive, passive und kombinierte Immunisierung mittels Pankreassaft.

21) Es gelang mir durch intraperitoneale Injektion von Pankreassaft, Trypsin und besonders Pankreatin an acht Hunden den Immunitätswert bis zum 1000fachen der letalen Dosis (einmal 7000 mg per kg Körpergewicht) zu steigern und auf eine Höhe zu bringen, die genügt um fast keinerlei Intoxikationssymptome mehr nachweisbar zu machen.

22) Die Resultate dieser passiven Immunisierung,

deren Gelingen schon von **Achalme** und **v. Bergmann** erhofft wurde, haben experimentell sowohl homogen als auch heterogen sehr gute Erfolge gezeitigt.

23) Der Immunitätswert des Serums des mittels Pankreatin immunisierten Hundes ist so stark, dass das immunisierende Serum (10 ccm) das 150 fache der letalen Dosis (Pankreatin 8 400 mg) zu neutralisieren vermag. Dabei ist besonders zu bemerken, dass bei intraperitonealer Injektion dieser so neutralisierten Pankreatinlösung für das Tier keinerlei Beschwerden entstehen.

24) Diese kombinierte Immunisierung hat auch genügend Erfolg bei zeitlich getrennter Injektion von Serum und Toxin, der gleichzeitigen, örtlich getrennten Injektion und der Mischimpfung.

25) Es wäre für praktische Zwecke sehr empfehlenswert als „Immunitätseinheit“ die Neutralisierung der bei Anwendung von Glübler'schen Trypsin letalen Dosis pro Körpergewicht eines Hundes auf 37°C in einer Stunde durch 1.0 ccm Antiserum bei welcher durch intraperitoneale Injektion dieses Gemisches von Serum und Toxin das Tier vom Exitus gerettet wird.

IV. Ueber des Antitrypsin bei der Trypsinimmunisierung.

26) Der Antitrypsingehalt dieses mittels Pankreasaft, Trypsin und Pankreatin immunisierten Blutserums steigt allmählich, parallel zu der immunisierenden Dosis.

27) Ueber Natur und Wesen des Antitrypsins bei der Trypsinimmunisierung ist mit Sicherheit schwer etwas zu sagen (ebenso wie über die der Bakterien), nach meinen Versuchen scheinen diese aber unabhängig von der Zunahme des Eiweissgehaltes im Blutserum und von der Schwarz'schen Lipoid-Eiweissverbindung und ist diese wahrscheinlich auf Zerfallsprodukte des Eiweisses, besonders auf Trypsinintoxikation zurückzuführen.

28) Das Antitrypsin bei der Trypsinimmunisierung ist der echte Antikörper für die Trypsinintokixation und ist spezifisch nicht in dem scharfbegrenzten Sinne **Ehrlichs**, sondern im neuesten immunologischen, und daran möchte ich nach wie vor festhalten.

29) Antitrypsin im weiteren Sinne scheint mir 2 Erscheinungsformen zu haben, von denen die eine, der echte Antikörper im Normalserum und dem mit Trypsin immunisierten Serum vorkommt, die andere, die antitryptische Substanz in den Eiweissarten vorkommt.

V. Ueber den prophylaktischen und therapeutischen Wert der Pankreatinimmunisierung gegen akute hämorrhagische Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung.

30) Es gelang mir durch Pankreatinimmunisierung (ohne Rücksicht auf aktive, passive und kombinierte Immunisierung) die akute, hämorrhagische Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung, die auf nachstehende Weise experimentell erzeugt wurde, mit genügendem Erfolge prophylaktisch zu behandeln.

a) Nekrosenbildung, als Folge von subkutaner Injektion von Trypsin und Pankreatin.

b) Vergiftung durch intraperitoneale Eingiessung von Pankreasbrei.

c) Vergiftung durch Pankreassaft, Trypsin und Pankreatin.

31) Die prophylaktische Wirkung dieser Immunisierung gegen die experimentell durch intrapankreatische Injektion von Trypsin erzeugte akute hämorrhagische Pankreasnekrose ist nicht absolut, doch wirkt sie erleichternd gegen die Infiltration des Pankreas und neutralisierend auf die allgemeine Vergiftung. Jedenfalls genügt sie um das Tier vor dem Exitus zu retten.

32) Das mittels Pankreatin immunisierte Serum hat mässigen therapeutischen Wert gegen die experimentell erzeugte akute hämorragische Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung.

33) Es treten sowohl tierexperimentell als auch klinisch fast keinerlei deutlich erkennbare Nebenwirkungen des Immunserums in Erscheinung.

34) Nach den bisher von mir gemachten Erfahrungen glaube ich unbedenklich die klinische Anwendung dieser Immunisierungen für Prophylaxie und Therapie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose bezw. Pankreassaftvergiftung sowohl bei den spontanen, als auch bei den operativen Fälle empfehlen zu können.

Literaturverzeichnis.

1. Abderhalden, Physiologische Chemie, 1918.
2. Abdelharden, Handbuch d. biochem. Arbeitsmethoden. 1912.
3. Achalme, Ann. de Institut, Pasteur 1901, 151.
4. Behring u. Kitasato, Deutsche med. Wochensch, 1890.
5. v. Bergmann u. Bamberg. Berl. kl. Wochensch. 1908, Nr. 30.
6. v. Bergmann u. Kurtmeuer, Berl. kl. Wochensch. 1910.
7. v. Bergmann u. Gulecke. Münch. med. Wochensch. 1910, 1673.
8. Bayliss and Starling. Journ. of Phys. 30, 63, 1903.
9. Bunge, Arch. für kl. Chir. 71, 726, 1903.
10. Balser, Zentralbl. für allg. Path. u. path. Anat. 1903, 88.
11. Blumenthal, Deut. med. Wochensch. 1903, 51.
12. Babes, Handb. d. path. Microorg, von Kolle-Wassermann. 2 Aufl. Bd. 2.
13. Bruno, Die Galle als wichtiger Verdauungsagent. 1898.
14. Babkin, Aeussere Sekretion, 1914.
15. Babkin u. Sawitsch. Zeitsch. für ges. Phys. u. Path. d. Stoffwech. 1906.
16. Bernard, Paris Acad. de Sciences. 1856.
17. Belgoski, Zur Lehre von d. Verdaunngstät d. Bacchspeicheldrüse. 1907.
18. Bradley and Jarlor. Journ. of biolog. Chem. 1918.
19. Camus et Gley, C.R. soc. Biol. 1902, 800.
20. Chiari, Zeitsch. für Heilk. 1896.
21. Cammidgi, The Lancet, 31, 1911.
22. Cohnheim, Zeitsch. f. physiol. Chem. Nr. 33, —36, —47, —49, —51, —52.
23. Cohnheim, Münch. med. Wochensch. 1907, Nr. 25, 81.
24. Döblin, Zeitscn, f. Immunitätsfor. Bd. 4.
25. v. Düngern, Münch. med. Wochensch. Nr. 13—14, 1899.
26. Delezenne, Sur la role des sels daus l'activation du one pankreatique. (Opie pankreasdiseas.)
27. Doberauer, Bruns Beiträge f. kl. Chirg. 48, 2, 1906.
28. Doberauer, Arch. f. kl. Chir. 79, 4, 1906.
29. Dreesmann, Zeitsch. f. ärzt. Fortbildung. 9, 5, 1912.
30. Eppinger, Zeitsch. f. exper. Path. u. Therap. 2, 216, 1905.
31. Eisner, Zeitsch. f. Immunit. Bd. I, 1909, 650.
32. Einhorn, New York med. record, 1907, 17.
33. Ehrlich u. Morgenroth, Berl. kl. Wochensch. 1901.
34. Ehrlich, Deut. med. Wochensch. 1890.
35. v. Fürst, Berl. kl. Wochensch. Nr. 2, 1909.
36 Fermi, Zeitsch. f. Hyg Bd. 18, 1894.
37. Fermi, Centralbl. f. Bakt. I, Abt. Orig. Bd. 53, 1910.
38. Friedberger, Fortsch. d. deut. Klinik. Bd. 2, 1911.
39. Flexner, Univers. med. magazin. 1901.
40. Friedemann, Deutsche med. Wochensch. 1907, 33.
41. Fuld-Gross, Gruhdriss der Fermentmethoden. 1913.
42. Fuld, Berl. kl. Wochensch. 1908, Nr, 45.
43. Glässner, Deut. Klinik. 1913
44. Gulecke. Arch. f. kl. Chir. 78, 44, 1906—43, 85, 1908.
45. Gulecke, Münch. med. Woch. 1910, 75.

46. Good Pasture, Acontrib. to the Study of Pankreasintoxikation, 1918.
47. Gobiet, Wien. med. Wochensch. 1913.
48. Hlava. Wien. kl. Wochensch. 1997.
49. Hirata, Bioch. Zeitsch. 1910. 24, 6.
50. Heiberg, Die Krankheiten des Pankreas, 1914.
51. Hekma, Arch. f. Phys. 1904.
52. Hess, Münch. med. Woch. 1903—1905.
53. Hess, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 19, 637, 1909.
54. Hildebrand, Arch. f. kl. Chir. 57, 1898.
55. Heidenhain, Pflüger's Arch. 1875. Bd. X, 557.
56. Högyes, Spec. Phathol. u. Therap. v. Nothnagel, Bd. 5.
57. G. Izumi, Mitt. d. med. Fakul. d. kaiserl. Univers zu Kyushu. 1916.
58. Itakura, Mitt. d. med. Fakul. d. kaiserl. Univers. zu Tokyo, Bd 2, 1920.
59. B, Inoue Mitt. d, med. Geselsch., Tokyo, 1918.
60. Jacoby. Biochem. Zeitsch. Bd. 1910.
61. Jenkel, Langenbeck Arch. f. kl. Chir. 1914.
62. Jochmann u. Kantorowitz. Zeitsch. f. kl. Med. Bd. 66, 1908.
63. Joseph u. Pringheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 77, 1914.
64. Kirchheim, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 66, 352, 1911 und d. 7, 1913.
65. Kirchheim u. Reinicke, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 77, 1914.
66. Körte, Berl. kl. Wochensch. 1896, 102.
67. Körte, Arch. f. kl. Chir. 1961.
68. Kitasato, Zeitsch. f. Hyg. Bd. 10, 1891.
69. Kehr, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909, 20.
70. König. Münch. med. Wochensch, 1902.
71. Küne, Zeitsch. f. Biolog. 29, 1893.
72. Kolle u. Hetsch. Zeitsch. f. Hyg. Bd. 45, 1904.
73. Krauses. Amiradzibi, Zeitsch. f. Imm. Bd. 6, 1910.
74. Landsteiner, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 25—27, 1893.
75. Lattes. Arch. f exp. Path. Anat. 1913, Bd. 211.
76. Lintdberger, Nothnagels spec. Path. u. Ther. Bd. XVIII, 1898.
77. Langley, Exper. Phar. Meyer. u. Gottlieb, 1914.
78. Landsteiner, Zentralbl. f. Bakt. 1900.
79. Landsteiner, Ann. Pastuer 24, 1910.
80. Lorenz, Centralbl. f. Bakt. Bd. 13. 1893.
81. Lorenz, Deut. Zeitsch. f. Tiermed. 1894—1995.
82. Myer, Berl. kl. Wochensch. 1909, Nr. 23.
83. Myer, Zeitsch. f. Imm.-forsch. u. Exper. Ther. Bd. 1913.
84. Metinikoff, Zeitsch. f. Imm. u. exp. Ther. Bd. 7. 1910.
85. v. Mikulicz. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 12, 1, 1913.
86. Matsushita, Immunitätlehre. 1913.
87. W. J. Mayo, The St. of St. Mary Hospital Mayoclinic. 1911.
88. Mayo Robson. Ed. inburgh med. Journ. 1905.
89. Michaelis u. Mendelsohn, Bioch. Zeitsch. 65, 1, 1914.
90. Michaelis u. Davidssohn, Bioch. Zeitsch. 36, 280, 1911.
91. Mett, Arch. f. Anat. u. Phys. 1894, 68.
92. Michäelis, Wasserstoffionkonzentration. 1914.
93. Mattes, Beit. z. path. Anat. u. allg. Path. Bd. 13, Nr. 309.

94. Mogi, Verhand. d. Japan. Ges. Bd. 2, 1912.
95. Ehrlich u. Morgenroth, Berl. kl. Wochensch. 1899, 6.
96. Masai, Mitt. d. Med. Ges. Tokyo. Bd. 32, Nr. 10.
97. Muroya, Chiugai Ijishimpo. 705 u. 706.
98. Müller, Deut. Arch. f. kl. Med. 1908, 92.
99. Morgenroth, Zentralbl. f. Bakt. Bd. 25, u 1899.
100. Müller, Centralbl. f. Bact. 1898.
101. Neubauer u. Huppert, Analyse des Harns. 1910.
102. Nägeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1919.
103. Nierenstein u. Schiff, Berl. kl. Wochensch. 1903.
104. Nagano Mitt. a. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1902.
105. E. Noguchi, Bioch. Zeitsch. Bd. 6, 1907.
106. Neufeld, Arb. a. d. Kais. Ges.—Anat. Bd. 38, 6, 1911.
107. Oppenheimer, Die Fermente u. Ihre Wirkung. 1913.
108. Opie, Diseas of the pancreas. 1910.
109. Opie, Jour. of exp. Med. 1901.
110. Oser Nothnagel's Handb. f. spez. Path. u. Ther. 18, 1898.
111. Oser, Deut. kl. 1905.
112. Osler, Jahresvers. Brit. Med. 1907.
113. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, 1898, 52.
114. Pawlow u. Schepowalnikow, Die Physiologie des Darmsaftes.
115. Pfeifer, Zeit. f. Hygiene. Bd. 16.
116 Pfeifer, Abderhalden's Handbuch d. bioch. Arbeitsmethoden. V, 525.
117. Pfeifer, Zeitsch. f. Imm.-forsch. u. exp. Ther. Bd. 19, 1913.
118. Polya, Berl. kl. Wochensch. 1906, 49.
119. Polya, Pflüger Arch. 121, 483, 1908.
120. Polya, Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 24, 1, 1911.
121. Polya, Berl. kl. Wochensch. 1913.
122. Payr, Deutsch. Zeitsch. f. Chir. 1906, 83, 189.
123. Popielski, Zeitsch, f. Physiol. 1903, 13.
124. Pawlow, u. Wassiljew u. Jablonski. Pawlow. s Die Arbeit d. Verdauungsdr. 1890.
125. Prym, Pflüger Arch. 1904, Bd. CIV, 433.
126. Polya, Berl. kl. Wochensch. 1914.
127. Pollak, Hofmeisters Beiträge, Bd. 6, 1904.
128. Pollak, Hofmeisters Beitr. Bd. 6. 1904.
129. Rosenbach, Arch. kl. f. Chir. 279, 1910.
130. Rosenbach, Arch, t. kl. Chir. 94, 2, 1911.
131. Robson Mayo, Berl. kl. Wochensch. 1908.
132. Schwarz, Wien. Kl. Wochensch. 1909, Nr. 23.
133. Sata, Zieglers Beit. z. Path. Anat. Bd. 39, 1906.
134. Schmidt, Münch. med. Wochensch. 1900, 19.
135. Seidel, Zeitsch, f. Chir. 1909.
136. Seidel, Zentralbl. f. Chir. 1910, 51.
137. Schlecht u. Wiens, Zeitsch. f. innere Med. 1909. Nr. 12.
138. Schepowalnikow, Eine neue Funktion des Pankreassaftes. 1899.
139. Simmonds, Münch. med. Wochensch. 1898.
140. Saeki, Journ. of Chem. V, 3, 1907.

141. Schiff, Pflüger Arch. 1898, 70.
142. Sawitsch, Beit. z. Phys. d. Pankreassekretion. 1909.
143. Söhrensen, Bioch. Zeit. Bd. 21, 1900—1909.
144. Söhrensen u. Henriques, Zeitsch. f. Phys. Chem. 1909—1910.
145. Schmidt, Zeit. f. exp. Path. u. Ther. 1910, 8.
146. Sawitsch, Zentralbl. f. ges. Phys. d. Stoffw. 1909.
147. Simmonds, Zentralbl. f. all. Path. u. path. Anat. 1903.
148. Seidel, v. Bruns Beiträge z. kl. Chir. 1913.
149. Shiga, Berl. kl. Wochensch. 1903—1904.
150. Shiga, Handbuch d. path. Microorg. von Kolle-Wassermann, 2 Auf. Bd. 2.
151. Sugimoto, Arch. f. Exp. Path. u. Ther Bd. 74, 1913.
152. Tachigara, Mitt. d. med. Fakul. d. kaiserl. Univers. Tokyo. 1919.
153. Torigara, Koktopräzipitation u. Koktoimmunogene. 1917.
154. Takano, Nisshin Igaku, Nr. 4, 1920.
155. Umber, Mohrsches Handbuch d. Inn. Med. 1918.
156. Volhard-Stade, Hofmeister Zeitsch. 1903, 291.
157. Wohlgemuth, Bioch. Zeitsch. Bd. 39. 302. Bd. 38, 1912.
158. Wohlgemuth, Fermentmethode. 1914.
159. Wohlgemuth, Bioch. Zeitsch. Bd. 2, 1906.
160. Wetzel, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1914.
161. Wells Jour. med. Reseach. Vol. 32, 1906.
162. Walther, Babkin Aeussere Sekretion, 1914.
163. Wassermann u. Citron. Zeitsch. f. Hyg. Bd. 50, 1904.
164. Wassermann u. Kolle, Zeitsch. f. Hyg. Bd. 46, 1904.
165. Wago, Mitt. d. med. Ges. zu Tokyo. 1919.
166. Jamakawa, Journ. of exp. Med. Vol. 27, 1918.
167. Zunz. Arch. Intern. de Phys. 1911.
168. Zunz, Abderhalden, Handbuch d. bioch. Arbeitsmeth. 1910. 208.

Aus der I. Chirurg. Klinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka, Japan.*
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Studien über die Verdauungskraft des Pankreassaftes, mit besonderer Berücksichtigung der Verdauungskraft der Profermente im Pankreassaft.

von

Dr. med. **Ryozo Ohno,**

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 13. März 1922*)

Inhaltsübersicht.

Einleitung.

Studien über die Verdauungskraft des Pankreassaftes wurden schon frühzeitig von vielen Forschern, insbesondere von Heidenhain, Pawlow, Delezenne, Babkin, Bayliss, Starling, Glässner, Wohlgemuth u.A.m. unternommen. Indessen gibt es trotz der wissenschaftlich und klinisch hohen Bedeutung dieses Gegenstandes noch vielerlei Lücken auszufüllen.

Insbesondere scheinen mir die Fragen bemerkenswert:

1) Sollen wirklich, während wir von dem Amylopsinogen, das noch bis in die jüngste Zeit hinein als unwirksam erklärt wurde, heute tatsächlich wissen, dass es ohne besondere Aktivierung diastatisch wirkt, die anderen beiden Profermente (Trypsinogen und Steapsinogen) ohne alle verdauende Wirkung sein?

2) Besteht die Ansicht Pawlow's und Schepowalnikow's, danach der frische Pankreassaft ohne Aktivierung durch die Enterokinase nicht proteolytisch wirken kann, dass er aber durch Fleisch und Milchfütterung aktiviert werde, zu Recht?

3) Mit welcher Verdauungskraft verdaut der Pankreassaft die täglichen grossen Mengen von Eiweiss, Fett und Kohlenhydraten im Darmrohr?

4) In welcher Weise geht die Aktivierung des Pankreassaftes durch Galle und Enterokinase vor sich?

Auf Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Prof. Dr. Miyake habe ich mich eingehend mit diesen Fragen beschäftigt und einen Teil dieser Fragen bereits in einer früheren Mitteilung behandelt, d.i. insbesondere die Verdauungskraft des Trypsinogens und die Aktivierung desselben durch Galle und Enterokinase als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose. Weitere Ergebnisse meiner Untersuchuugen sei es mir gestattet an dieser Stelle wiederzugeben.

I. Ueber die Eiweissverdauung.

1. Die Verdauungskraft des Trypsinogens.

Die Anschauung, nach der der frische Pankreassaft ohne besondere Aktivierung keine proteolytische Kraft habe, ist seit

Heidenhain (1875) allgemein verbreitet, verschiedentlich nachgeprüft und als feststehende Tatsache in alle Lehrbücher übernommen worden.

Es ist mir nun aber gelungen, wie ich in meiner vorhergehenden Mitteilung bereits ausgeführt habe, nachzuweisen, dass der frische, aus der Pawlow'schen bezw. Bernard'schen Fistel unter aller möglichen Vorsicht aufgenommene Pankreassaft (bei 28 Hunden in 125 Bestimmungen) nach der Fuld-Gross'schen bezw. Söhrensen'schen Methode ohne jede Aktivierung an sich eine, wenn auch schwache (24–250 T.E.$^{37°}_{1st.}$) proteolytische Kraft habe und dass es nach den Ergebnissen meiner Versuche keinen Zusammenhang geben kann zwischen dem Vorhandensein einer proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft und der Konzentration desselben, wie Babkin ihn annimmt, oder der Erepsinverdauung, wie Bayliss und Starling sie nennen, oder der aufgenommen Nahrung, wie Pawlow annahm, oder einer intrapankreatischen Aktivierung durch das Serum, wie Camus und Gley aus ihren Beobachtungen schliessen.

2. Aktivierung der proteolytischen Kraft.

Der bisher durch Aktivierung mit Enterokinase bezw. Galle erhaltene Aktivierungswert ist ein nur sehr geringer und beträgt nach Schepowalnikow und Wohlgemuth nur etwa das 2 fache der proteolytischen Kraft vor der Aktivierung. Bei meinen Versuchen an 12 Hunden und unter Anwendung der Methode Fuld-Gross ergaben sich nun bedeutend höhere Ziffern, die ich an anderer Stelle genauer mitgeteilt habe und hier nur kurz wiedergeben will.

Bei Aktivierung mit frischer Enterokinase nahm in meinen Versuchen die proteolytische Kraft des Pankreassaftes um das 440 fache zu und zeigte dann 126 000 T.E.$^{37°-37°}_{1st.-1st.}$. Bei Aktivierung mit frischer Galle wurde die proteolytische Kraft um das 150 fache gesteigert, nämlich auf 22 000 T.E.$^{37°-37°}_{1st.-1st.}$. Bei der Zusammenwirkung von Enterokinase und Galle wurde die proteolytische Kraft um das 1360 fache gesteigert und zeigte dann 394 000 T. E.$^{37°-37°}_{1st.-1st.}$. Das bedeutet also das $2\frac{1}{2}$ fache der Summe jeder Einzelaktivierung. Diese bedeutende Aktivierungskraft ist aber nicht nur im Reagensglase, sondern mit Hilfe der Pawlow'schen Duodenalfistel auch im lebenden Darmrohr nachweisbar. Daraus

Einleitung.

Studien über die Verdauungskraft des Pankreassaftes wurden schon frühzeitig von vielen Forschern, insbesondere von Heidenhain, Pawlow, Delezenne, Babkin, Bayliss, Starling, Glässner, Wohlgemuth u.A.m. unternommen, indessen gibt es trotz der wissenschaftlich und klinisch hohen Bedeutung dieses Gegenstandes noch vielerlei Lücken auszufüllen.

Insbesondere scheinen mir die Fragen bemerkenswert:

1) Sollen wirklich, während wir von dem Amylopsinogen, das noch bis in die jüngste Zeit hinein als unwirksam erklärt wurde, heute tatsächlich wissen, dass es ohne besondere Aktivierung diastatisch wirkt, die anderen beiden Profermente (Trypsinogen und Steapsinogen) ohne alle verdauende Wirkung sein?

2) Besteht die Ansicht Pawlow's und Schepowalnikow's, danach der frische Pankreassaft ohne Aktivierung durch die Enterokinase nicht proteolytisch wirken kann, dass er aber durch Fleisch und Milchfütterung aktiviert werde, zu Recht?

3) Mit welcher Verdauungskraft verdaut der Pankreassaft die täglichen grossen Mengen von Eiweiss, Fett und Kohlenhydraten im Darmrohr?

4) In welcher Weise geht die Aktivierung des Pankreassaftes durch Galle und Enterokinase vor sich?

Auf Anregung meines hochverehrten Chefs, Herrn Prof. Dr. Miyake habe ich mich eingehend mit diesen Fragen beschäftigt und einen Teil dieser Fragen bereits in einer früheren Mitteilung behandelt, d.i. insbesondere die Verdauungskraft des Trypsinogens und die Aktivierung desselben durch Galle und Enterokinase als Aetiologie der akuten hämorrhagischen Pankreasnekrose. Weitere Ergebnisse meiner Untersuchuugen sei es mir gestattet an dieser Stelle wiederzugeben.

I. Ueber die Eiweissverdauung.

1. Die Verdauungskraft des Trypsinogens.

Die Anschauung, nach der der frische Pankreassaft ohne besondere Aktivierung keine proteolytische Kraft habe, ist seit

Heidenhain (1875) allgemein verbreitet, verschiedentlich nachgeprüft und als feststehende Tatsache in alle Lehrbücher übernommen worden.

Es ist mir nun aber gelungen, wie ich in meiner vorhergehenden Mitteilung bereits ausgeführt habe, nachzuweisen, dass der frische, aus der Pawlow'schen bezw. Bernard'schen Fistel unter aller möglichen Vorsicht aufgenommene Pankreassaft (bei 28 Hunden in 125 Bestimmungen) nach der Fuld-Gross'schen bezw. Söhrensen'schen Methode ohne jede Aktivierung an sich eine, wenn auch schwache (24–250 T.E.$^{37°}_{1st.}$) proteolytische Kraft habe und dass es nach den Ergebnissen meiner Versuche keinen Zusammenhang geben kann zwischen dem Vorhandensein einer proteolytischen Kraft im frischen Pankreassaft und der Konzentration desselben, wie Babkin ihn annimmt, oder der Erepsinverdauung, wie Bayliss und Starling sie nennen, oder der aufgenommen Nahrung, wie Pawlow annahm, oder einer intrapankreatischen Aktivierung durch das Serum, wie Camus und Gley aus ihren Beobachtungen schliessen.

2. Aktivierung der proteolytischen Kraft.

Der bisher durch Aktivierung mit Enterokinase bezw. Galle erhaltene Aktivierungswert ist ein nur sehr geringer und beträgt nach Schepowalnikow und Wohlgemuth nur etwa das 2 fache der proteolytischen Kraft vor der Aktivierung. Bei meinen Versuchen an 12 Hunden und unter Anwendung der Methode Fuld-Gross ergaben sich nun bedeutend höhere Ziffern, die ich an anderer Stelle genauer mitgeteilt habe und hier nur kurz wiedergeben will.

Bei Aktivierung mit frischer Enterokinase nahm in meinen Versuchen die proteolytische Kraft des Pankreassaftes um das 440 fache zu und zeigte dann 126 000 T.E.$^{37°-37°}_{1st.-1st.}$. Bei Aktivierung mit frischer Galle wurde die proteolytische Kraft um das 150 fache gesteigert, nämlich auf 22 000 T.E.$^{37°-37°}_{1st.-1st.}$. Bei der Zusammenwirkung von Enterokinase und Galle wurde die proteolytische Kraft um das 1360 fache gesteigert und zeigte dann 394 000 T.E.$^{37°-37°}_{1st.-1st.}$. Das bedeutet also das 2½ fache der Summe jeder Einzelaktivierung. Diese bedeutende Aktivierungskraft ist aber nicht nur im Reagensglase, sondern mit Hilfe der Pawlow'schen Duodenalfistel auch im lebenden Darmrohr nachweisbar. Daraus

erklärt sich auch die Tatsache der täglichen Verdauung so grosser Eiweissmengen im Darmrohr, und die Möglichkeit einer so plötzlichen Entstehung der akuten, hämorrhagischen Pankreasnekrose.

3. Einflüsse auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft.

Weitere fördernde oder hemmende Einflüsse auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes werden ausgeübt von der Nahrung, Wärme, Alkalität (Wasserstoffionenkonzentration) und Bakterien. In einigen weiteren Versuchen habe ich nun nachzuweisen versucht, welchen Umfang die Beeinflussung durch die Faktoren annimmt.

a) Einfluss der Nahrung auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

Derartige Untersuchungen sind schon frühzeitig durchgeführt worden und zwar über den Einfluss der Zusammensetzung der Nahrung auf die Verdauungskraft des Pankreassaftes von Pawlow, Wassiljew, Jablonski, Lintwarew u.A.m. und über den Einfluss der Nahrung auf die Sekretion des Pankreassaftes von Bernard, Bernstein, Heidenhain, Kuwschinski, Walther, Wohlgemuth, Babkin u.A. Nach Walther und Wohlgemuth steigt die proteolytische Kraft des Pankreassaftes bei eiweissreicher Fütterung auf das Doppelte gegenüber kohlehydratreicher Fütterung. Bei meinen Versuchen zeigte sich nun eine bedeutend höhere Steigerung der proteolytischen Kraft bei Eiweissfütterung.

Untersuchungsmethode: Modifikation der Methode Fuld-Gross: Um dem Verdauungssaft die optimale Wasserstoffionenkonzentration zu geben (PH 8, 4) benützte ich anstelle von physiologischer Kochsalzlösung immer 0.04 ige Natriumkarbonatlösung nach der von mir bestimmten Alkalität des frischen Pankreassaftes. Bei Darstellung der Kaseinlösung neutralisierte ich 0.1 gr Merck'sches Kasein mit 0.05 g Natriumkarbonat in 50.0 ccm destilliertem Wasser und fügte nach dem Kochen einige Tropfen einer 1 % igen Phenolphtaleinlösung und 1/10 normal Salzsäure (Merck) bis zum Eintreten der Farbenreaktion hinzu und verdünnte dann auf 100 ccm mit destilliertem Wasser. Der Pankreassaft wurde aus der Pawlow'schen und der Bernhard'schen Fistel aufgenommen.

Enterokinase: Anstelle des sonst zu Versuchen verwendeten Extraktes benützte ich zu meinen Versuchen die frische Serosa

des lebenden Duodenum von Hunden, u. zw. die mit scharfem Löffel ausgekratzte Masse sofort nach der Aufnahme.

Galle: Die frisch aus der Gallenblase punktierte Galle von lebenden Hunden wurde sofort nach der Aufnahme in Anwendung gebracht.

Aktivierung: Es wurden bestimmte Mengen Pankreassaft und Enterokinase bezw. Galle im Reagensglase gut gemischt und das Gemisch entweder bei Zimmertemperatur oder im Wasserbade auf beständig 37°C. gehalten, alsdann wurde nach der w.o. beschriebenen modifizierten Methode Fuld-Gross die proteolytische Kraft bestimmt.

4 Hunde, denen die Pawlow'sche Fistel angelegt wurde, wurden ausser mit Reis (Kontrolle) auch mit Milch und Fleisch ernährt und zwar in den in der Tabelle I. angegebenen Mengen und während der daselbst angegebenen Zeit. Gegenüber den bei reiner Reisfütterung erhaltenen Werten 65–125 T. E.$^{37^\circ}_{1st.}$ wurde durch Milch- und Fleischfütterung eine schnelle Vermehrung der proteolytischen Kraft um das 80—100 fache uz. 3 233 — 7 000 T. E.$^{37^\circ-37^\circ}_{1st.-1st.}$ beobachtet, gegenüber der Angabe von Wohlgemuth und Walther ein gewaltiger Unterschied, der wohl nur auf den Unterschied in der Methode und auf die Anwendung frischer Enterokinase und Galle zurückzuführen ist.

Tabelle 1.

Die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes des mit Fleisch und Milch gefütterten Hundes.

Tier No. (Hund)	Fütterung			Zeitraum von d. Anlagerung d. Fistel b.z. Versuch in Tage	Körpergewicht in kg	Aufgenommene Menge des Pankreassaftes in ccm	Zur Best. angew. Menge. in ccm	Vor d. Versuch		Ergebnis	
	Fleisch in gr	Milch in ccm	Reis in gr					Anzahl d. Best.	Mittelwert	Anzahl d. Best.	Mittelwert
1	100	200	600	12	20.5	18.0	1.0	3	125	3	4666
2	200	400	400	14	16.5	15.0	1.0	3	65	3	6666
3	—	400	500	10	17.5	15.4	1.0	3	95	3	3233
4	200	400	700	5	21.3	10.5	1.0	3	125	3	7000

Ich prüfte weiter die Verdauungskraft des Pankreassaftes des mit Fleisch und Milch gefütterten Hundes bei Aktivierung mit

Enterokinase und Galle im Vergleich zu dem des nur mit Reis gefütterten Hundes. Es betrug bei diesen Versuchen, die unter denselben Bedingungen gemacht wurden, wie bei dem vorhergehenden Versuche, die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes:

Bei Reisfütterung 125 T.E. $^{37°}_{1st.}$
Bei Milch und Fleischfütterung 1,950 T.E. $^{37°}_{1st.}$
Bei Aktivierung mit frischer Galle:
Bei Reisnahrungfütterung 9,000 T.E. $^{37°-37°}_{1st.-1st.}$
Bei Milch und Fleischfütterung 37,000 T.E. „
Bei Aktivierung durch die Enterokinase (0. 1g):
Bei Reisfütterung 41,333 T.E. „
Bei Milch und Fleischfütterung 205,660 T.E. „
Bei Aktivierung durch Enterokinase und Galle:
Bei Reisfütterung 155,000 T.E. „
Bei Milch und Fleischfütterung 578,333 T.E. „

Bei den untersuchten 3 Fällen zeigten sich, wie Tabelle 2 zeigt, bedeutende Schwankungen, die durch eine intrapankreatische Aktivierung durch die Fleischfütterung, wie **Camus** und **Gley** das versuchten, schlecht zu erklären ist. Wahrscheinlicher würde die Annahme einer Zunahme der Fermentkonzentration sein.

Tabelle II.

Proteolytische Kraft des Pankreassaftes bei Aktivierung und verschiedener Fütterung.

(Einer von 3 Fällen)

Fütterung	Fütterungsdauer in Tagen	Menge in ccm	Enterokinase in gr	Galle in ccm	Zeit u. Temp. bei Aktivierung	Ergebnis: Anzahl d. Best.	Ergebnis: Mittelwert
Milch 200 ccm, Fleisch 100 gr, Reis 700 gr	5	1.0	—	—	—	3	1950
„	„	1.0	0.1	—	22°C 1st.	4	205 660
			0.2	—	„	3	281 333
			—	1.0	„	3	37 000
			—	2.0	„	3	68 000
			0.1	1.0	„	3	578 333
			0.2	2.0	„	2	623 500

Kontrolle.							
Reis 600 gr	10	1,0	—	—	—	3	125
			0.1	—	22°C 1 St.	3	41 333
			—	1.0	„	3	9 000
			0.1	1.0	„	4	155 000

b) Einfluss der Temperatur auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

Heidenhain teilte schon 1875 mit, dass das aktivierende Agens bei 45—50°C seine aktivierende Kraft verliert und Trypsin bei 67°C unwirksam werde. Tamman, Shakless, Vernon u.A. versuchten diese Einflüsse mathematisch zu erklären.

An anderer Stelle habe ich bereits über meine diesbezgl. Versuchsergebnisse eingehende Mitteilung gemacht. In Folgendem habe ich diese Versuche fortgesetzt. Bei Stehenlassen des frischen Pankreassaftes bei Zimmertemperatur, im Wasserbad bei 38 oder 40°C sind recht bedeutende Schwankungen des Wertes für die proteolytische Kraft zu beobachten. Die proteolytische Kraft ist bei Zimmertemperatur mit 187 T.E.$^{22°-37°}_{1st.-1st.}$ am schwächsten, am stärksten mit 1 000 T.E.$^{40°-37°}_{1st.-1st.}$ bei 40°C und bei 38°C zeigt sie 270 T.E.$^{38°-37°}_{1st.-1st.}$. Bei der Verdauung ist die Reaktion der Aktivierung nicht so empfindlich wie bei der Aktivierung und bei 40°C liegt das Optimum.

Tabelle III.

Einfluss von Wärme auf die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes des Hundes.

Fütterung	Menge in ccm	Zeit u. Temp. bei Aktivierung	Zeit u. Temp. bei Verdauung	Ergebnis T.E.$^{37°}_{1st.}$	
				Anzahl d. Best.	Mittelwert
Reis	1.0	22°/1 St.	37°/1 St.	4	187
„	1.0	38°/1	37°/1	4	270
„	1.0	22°/1	40°/1	4	220
„	1.0	37°/1	40°/1	4	880
„	1.0	40°/1	37°/1	4	1 000
„	1.0	40°/1	40°/1	4	950

Diese Tatsache widerspricht indessen allen klinischen Erfahrungen. Bei weiteren Untersuchungen fand ich aber nun, dass bei Aktivierung des frischen Pankreassaftes durch die Galle die proteolytische Kraft am schwächsten bei 40°C mit 3 300 $T.E._{1st.-1st.}^{40°-37°}$ und am stärksten bei 38°C mit 18 600 $T.E._{1st.-1st.}^{38°-37°}$ ist. Es entspricht also die proteolytische Kraft bei Fiebertemperatur nur einem fünftel der proteolytischen Kraft bei normaler Temperatur. Bei Aktivierung durch Enterokinase ist ebenfalls die proteolytische Kraft bei 40°C am schwächsten mit 13 300 $T.E._{1st.-1st.}^{40°-37°}$ und am stärksten bei 38°C mit 82 000 $T.E._{1st.-1st.}^{38°-37°}$. Bei Mitwirkung von Enterokinase und Galle ist ebenfalls wieder die proteolytische Kraft bei 40°C am schwächsten mit 64 000 $T.E._{1st.-1st.}^{40°-37°}$ und am stärksten mit 277 000 $T.E._{1st.-1st.}^{38°-37°}$ bei 38°C, welche Zahl auch hier das 5 fache der Fiebertemperatur (40°C) beträgt.

Tabelle IV.

Einfluss der Temperatur auf die proteolytische Kraft bei Aktivierung mit Galle, Enterokinase und in gemeinsamer Wirkung.

	Fütterung	Menge d. Pankreassaftes in ccm	Menge d. Enterokinase in gr	Menge d. Galle in ccm	Zeit u. Temp. bei Aktivierung	Zeit u. Temp. bei Verdauung	Ergebnis	
							Anzahl d. Best.	Mittelwert (Fuld-Gross)
mit Enterokinase	Reis	1.0	—	—	—	37°/1	5	125
	„	1.0	0.1	—	22°/1	„	5	41 000
	„	1.0	0.1	—	38°/1	„	5	82 000
	„	1.0	0.1	—	40°/1	„	5	13 300
	„	1.0	0.1	—	40°/1	40°/1	5	11 200
mit Galle	„	1.0	—	1.0	22°/1	37°/1	5	13 300
	„	1.0	—	1.0	38°/1	„	5	18 600
	„	1.0	—	1.0	40°/1	„	5	2 600
	„	1.0	—	1.0	40°/1	40°/1	5	2 400
mit Enterokinase und Galle	„	1.0	0.1	1.0	22°/1	37°/1	5	213 000
	„	1.0	0.1	1.0	38°/1	„	5	277 000
	„	1.0	0.1	1.0	40°/1	„	5	84 000
	„	1.0	0.1	1.0	40°/1	40°/1	5	64 000

Aus diesen Versuchen ergibt sich, dass die proteolytische Kraft des Pankreassaftes an und für sich durch Wärme unterhalb

40°C nicht gehemmt wird, dass aber die aktivierende Kraft des Aktivators mit zunehmender Temperatur (bei über 38°C) stark herabgesetzt wird. Daraus ist auch bei der Verdauung die Temperaturreaktion sehr empfindlich und dürfte sich auch die Appetitlosigkeit bei Fieberfällen erklären.

Auf Grund dieser Ergebnisse schlage ich vor bei Angabe der Trypsineinheit nach Fuld-Gross ausser der Zeit und Wärme bei Verdauung auch Zeit und Wärme bei der Aktivierung anzugeben, so z.B. $T.E._{1st.}^{38°C}$ (Aktivierung) $-_{1st.}^{37°C}$ (Verdauung)

c) Einfluss der Alkalität (Wasserstoffionenkonzentration) auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

Der Einfluss der Alkalität auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft ist allbekannt. Aber meine Bestimmung der Wasserstoffionenkonzentration des Pankreassaftes ist P.H 8.3 und stimmt mit der von Michaelis gefundenen optimalen Zahl für Trypsinverdauung gut überein. Weiter bei der Bestimmung der Alkalität unter Benützung von Alizarinrot als Indikator fand ich, im Gegensatz zu der viel höheren Zahl von Walther und Wohlgemuth (0.29—0.7 % ige Natriumkarbonatlösung) den Wert 0.0318 % ige Natriumkarbonatlösung.

Nach Michaelis beträgt die optimale Wasserstoffionenkonzentration PH 8, 4 und nimmt die Verdauungskraft sowohl bei aufsteigender als auch bei absteigender Konzentration ab. Wenn man (nach Zunz) den Pankreassaft (1 ccm) mit 22 % igem Calcium chloricum (1 ccm) aktiviert, so steigt die Verdauungskraft desselben nach meinen Messungen nur um das 7—8 fache und zeigt dann 800—1 250 $T.E._{1st.-1st.}^{38°-37°}$. Diese Aktivierungskraft steht also weit hinter der durch die Enterokinase und die Galle gezeitigten zurück. Es ist klar, dass Alkalität daher sowohl bei der Aktivierung als auch bei Verdauung notwendig sei, doch ist nach meiner Bestimmung der Alkalität desselben das Wesen der Aktivierung nur mit der Alkalität des Pankreassaftes schlecht zu erklären.

d) Einfluss von Bakterien auf die Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes.

Eine bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes wurde von vielen Autoren, so auch Hlava, Carnot, Williams, Flexner u.A., als feststehende Tatsache

angenommen. Da die von diesen Autoren gemachten Bestimmungen jedoch alle nach der Mett'schen Methode durchgeführt wurden, habe ich mich, um sicher zu gehen, der Arbeit unterzogen in 2 Reihen von Versuchen und zwar mit Hilfe der Methode von Fuld-Gross und der von Söhrensen die Möglichkeit einer Aktivierung der proteolytischen Kraft des frischen Pankreassaftes nachzuprüfen. Dabei fand ich, wie schon anderwärts mitgeteilt, dass eine Aktivierung des Pankreassaftes selbst durch stark virulente Bakterien, wie Bacterium coli commune, Staphylokokken und Streptokokken nicht statthat und das auch dann nicht, wenn die Bakterien mit Galle und Enterokinase zusammenwirken. Dagegen scheint aus meinen Versuchen hervorzugehen, dass das Trypsin eine gewisse baktericide Kraft hat.

II. Ueber die Fettverdauung.

1) Ueber die Fettverdauungskraft des Steapsinogens.

Nach Babkin übt der aktivierte Pankreassaft auf Fette eine doppelte Wirkung aus. Erstens spaltet er neutrale Fette in Fettsäuren und Glyzerin und die Fettsäure bildet weiter im Verein mit den Alkalien der Darmsäfte eine Salz-Seife. Zweitens emulgiert er die Fette. Weiterhin ist allgemein bekannt, dass das Fettferment in den Pankreassaft, ebenso wie das Trypsinogen, in ganz unwirksamen, nicht aktiviertem Zustande ausgeschieden wird, welche Tatsache von Belgowsky allerdings bestritten wird.

Von einigen Autoren wird die Fettverdauungskraft des frischen Pankreassaftes zahlenmässig angegeben obgleich sie betonen, dass der frische Pankreassaft ohne Aktivierung keine fettverdauende Kraft habe und tatsächlich sind ja auch alle Profermente nach den bisherigen Anschauungen ohne Aktivierung nicht imstande verdauend zu wirken. Lintwarew und Wohlgemuth wiesen nun aber bereits nach, dass das Amylopsinogen ohne Aktivierung wirksam sei und mir selbst war es gelungen diese proteolytische Kraft des Trypsinogens nachzuweisen. Um nun festzustellen, ob nicht auch das Steapsinogen ohne Aktivierung Fett verdauen kann, stellte ich die nachfolgenden Versuche an.

Untersuchungsmethode: Der Pankreassaft wurde frisch durch die Pawlow'sche oder Bernhard'sche Fistel aufgenommen und alsbald 2 ccm dieses frischen Pankreassaftes nach der Volhard-Stade'schen Methode mit 10 ccm Eigelbemulsion und einer kleinen Menge Toluol gemischt und bei 37°C im Brutschrank stehen gelassen. Durch Zusatz von 75 ccm Aether und 2 ccm Alkohol werden dann durch Schütteln das Neutralfett und auch die Fettsäuren extrahiert. 50 ccm der klaren Ueberschicht werden unter Zusatz von 50 ccm säurefreien Alkohols und einigen Tropfen Phenolphtalein mit N/10 Natronlauge (Merck) titriert (I). Hiernach werden genau 10.0 ccm N/10 Natronlauge zugegeben und das Gemisch zwecks Verseifung 24 Stunden lang fest verschlossen bei Zimmertemperatur (23°C) stehen gelassen. Nach Beendigung der Verseifung werden zur Neutralisation der Natronlauge genau 10.0 ccm N/10 Schwefelsäure hinzugefügt und nun die aus dem Neutralfett freigewordene Fettsäure abermals mit N/10 Natronlauge titriert (II). Die abgespaltene Fettsäure beträgt $\frac{\mathrm{I} \times 100}{\mathrm{I}+\mathrm{II}}$ aus % berechnet. Ich habe stets Kontrollversuche angesetzt und stets aus allen gut übereinstimmenden Resultaten das Mittel berechnet.

Nach diesen Versuchen, die stets unter peinlichster Beobachtung aller wesentlichen Momente, wie Fütterung, einwandsfreie Aufnahme des Pankreassaftes usw. ausgeführt wurden, ergab sich bei 5 Hunden im Mittel von 21 Bestimmungen der Wert 74.3 % Fettverdauungskraft, d.h. im Minimum 69 % und im Maximum 79 %. Die Ansicht also, dass der frische Pankreassaft keine Fettverdauungskraft besitze, bedarf einer eingehenden Nachprüfung. Zwar genügt natürlicherweise der Nachweis durch nur diese eine Methode nicht, indessen bin ich der Ansicht, dass der Nachweis der Verdauungskraft des nicht aktivierten Steapsinogens wie die des Trypsinogens und Amylopsinogens auch durch andere Methoden wird durchführbar sein.

Tabelle V.

Fettverdauungskraft des frischen Pankreassaftes.

Versuchs-nummer (Hund)	Fütterung	Menge in ccm	Zeit u. Temp. bei d. Verdauung	Ergebnis	
				Anzahl d. Best.	Verdauungskraft
I.	Reis	2.0	37°/1 St	5	76,4 %
II.	Reis	2.0	„	5	72,3 %
III.	Reis	2.0	„	5	71,9 %
IV.	Reis	2.0	„	3	79,2 %
V.	Reis	2.0	„	3	69,6 %

2) Aktivierung der Fettverdauungskraft.

Ueber die Aktivierung der Fettverdauungskraft des Pankreassaftes durch die Galle wurden zuerst von Nencki, Bruno und Lintwarew Untersuchungen mitgeteilt und Rachford führte diese der Galle eigene Fähigkeit auf ihren Gehalt an glykolsaurem Natrium zurück, welche Erklärung durch die Untersuchungen von v. Fürth, Schütz, Magnus u.A. gefestigt wurden. Nach diesen Forschern soll die Aktivierungskraft eine Erhöhung der Fettverdauung um das 2—2½ fache erzielen können. Um nun festzustellen, welcher Wert bei Untersuchung mit den modernen Untersuchungsmethoden sich ergibt und ob nicht die Enterokinase eine aktivierende Wirkung, event. durch Zusammenwirken mit der Galle habe, stellte ich die nachstehenden Untersuchungen an.

Aktivierungsmethode: 1 ccm des frischen Pankreassaftes wurde mit 1—2 ccm frischer Galle, oder 0.1—0.2 gr frischer aus der Serosa des lebenden Dudenum ausgekratzter Enterokinase oder denselben Mengen Galle und Enterokinase gut gemischt und bei 37°C eine Stunde lang im Wasserbade stehen gelassen. Alsdann wurde die Verdauungskraft nach der Volhard- Stade'schen Methode immer unter Ausführung der entsprechenden Kontrollversuche, wie bereits w.o. genau angegeben, festgestellt.

Aktivierung durch die Galle: Fettgehalt der Galle selbst: wenn die Fettsäuremenge der Galle durch Lipaseverdauung = a und durch Verseifung der Wert = b gewonnen wird, so gilt hier $\frac{I - a}{I + II - (a + b)}$. Der hier bei Anwendung von 1 ccm Galle erhaltene Wert beträgt 94½ und bei Anwendung von 2 ccm 96 %; er steigt also um das 1.2 fache, d.h. die Aktivierungskraft ist eine sehr schwache.

Aktivierung durch die Enterokinase: Eine Aktivierung ist nicht zu beobachten. Bei Zusammenwirken von Enterokinase und Galle ist weder eine weitere Aktivierung noch eine Hemmung (Tabelle VI) zu beobachten. Die Beobachtungen Schepowalnikow's, dass Enterokinase Lipase aktivieren kann, werden also durch meine Versuche nicht bestätigt.

Tabelle VI.

Ueber die Fettverdauungskraft des frischen Pankreassaftes und ihre Aktivierung durch Enterokinase und Galle.

Versuchs-ordnung	Fütterung	Pankreassaft in ccm	Enterokinase in gr	Galle in ccm	Zeit u. Temp. bei d. Aktivierung	Zeit u. Temp. bei d. Verdauung	Ergebnis	
							Zahl d. Bestim.	Verdauungskraft
I	Reis	2.0	—	—	—	37° C 24 St.	4	74.3 %
II	„	2.0	—	1.0	37° C 1 st.	„	4	94.5 %
III	„	2.0	-	2.0	„	„	.4	96.05 %
IV	„	2.0	0.2	—	„	„	4	75.5 %
V	„	2.0	0.4	—	„	„	4	75.7 %
VI	„	2.0	0.2	1.0	„	„	4	74.9 %
VII	„	2.0	0.4	2.0	„	„	4	75.2 %
Kont,	„	„	0.2	„	„	„	2	0
Kont,	„	„	„	2.0	„	„	2	0

Daraus schliesse ich, dass das Steapsinogen im frischen Pankreassaft ebenso wie das Trypsinogen und Amylopsinogen ohne besondere Aktivierung wirken kann, dass es durch die Galle bis um das 1.2 fache seiner ursprünglichen Wirkungskraft aktiviert wird,

und dass dagegen durch die Enterokinase event. durch Zusammenwirken mit der Galle weder eine aktivierende noch eine hemmende Wirkung ausgeübt wird.

III. Ueber die Stärkeverdauung.

1) Die Verdauungskraft des Amylopsinogens.

Es ist allgemein bekannt, dass der Pankreassaft sowohl auf gekochte, als auch auf rohe Stärke energisch einwirkt, indem er sie in Dextrin und dann in Maltose umwandelt.

Der Ansicht Lintwarew's, dass das Amylopsin im Gegensatz zu Trypsin und Steapsin in freier Form ausgeschieden wird, stimmte auch Wohlgemuth bei. Ich prüfte diese Anschauung durch die nachstehenden Versuche nach :

Untersuchungsmethode: Aufnahme des Pankreassaftes wie w.o. wiederholt beschrieben. Die Verdauungskraft wurde nach Wohlgemuth (bei 37°C 1 Stunde lang) bestimmt.

Die Untersuchung wurde unter Benützung von 3 Hunden und unter Ausführung von 9 Bestimmungen ausgeführt und ohne Aktivierung mit keiner Ausnahme die diastatische Kraft im Mittel als 52 E.$^{37°}_{1St.}$ (48—64 E.$^{37°}_{1St.}$) gefunden.

Tabelle VII.

Die Verdauungskraft des Amylopsinogens.

Tier No.	Fütterung	Menge in ccm	Zeit u. Temp. bei Verdauung	Ergebnis D.E.$^{37°}_{1St.}$		
				Maximum und Minimum	Anzahl d. Best.	Mittelwert
7	Reis	1.0	37°/1	48—64	3	56
8	„	1.0	„	64	4	64
9	„	1.0	„	40—56	5	48

2) Aktivierung der diastatischen Kraft.

Es ist bekannt, dass Amylopsin in freier Form ausgeschieden wird und durch den Darmsaft in seiner Verdauungskraft aktiviert wird. Fraglich ist indessen welchen Einfluss Galle und Entero-

kinase auf diese Verdauungskraft haben.

Um diese Frage zu entscheiden, mischte ich 1 ccm frischen Pankreassaft mit frischer Duodenumserosa (0.1—0.2 gr) oder Galle 1—2 ccm oder Galle und Duodenumserosa und liess die Gemische bei 37°C 1 Stunde lang im Wasserbade stehen. Alsdann wurde die Verdauungskraft sofort bestimmt. (Wohlgemuth)

Bei Anwendung von Galle konnte, wie aus der Tabelle VIII hervorgeht eine Aktivierung durch dieselbe nicht nachgewiesen werden. Dagegen zeigte sich eine Aktivierung um das zweifache der ursprünglichen Verdauungskraft bei Anwendung von Duodenumserosa und zwar stieg auch hier die Verdauungskraft parallel zur angewendeten Menge des Aktivators, nämlich bei Anwendung von 0.1 gr wurden 96 $E._{1st.-1st.}^{37°-37°}$, und bei Anwendung von 0.2 gr 106 $E._{1st.-1st.}^{37°-37°}$ gefunden. Auch bei Zusammenwirken von Enterokinase und Galle war weder eine Hemmung noch eine weitere Aktivierung zu beobachten.

Tabelle VIII.

Ueber die Aktivierung der diastatischen Kraft des Pankreassaftes durch Enterokinase und Galle nach der Wohlgemuth'schen Methode.

Fütterung	Frischer Pankreassaft in ccm	Enterokinase in gr	Galle in ccm	Zeit und Temperatur bei d. Aktivierung	Resultat D. $E._{1st.}^{37°}$		
					Minimum und Maximum	Anzahl d. Best.	Mittelwert
Reis	1.0	—	—	1 St./37°C	48–64	3	56
„	—	0.1	—	„	2–4	3	3.3
„	—	—	1.0	„	0	3	0
„	1.0	0.1	—	„	64–128	4	96
„	1.0	0.2	—	„	64–128	4	106
„	1.0	—	1.0	„	48–64	4	56
„	1.0	—	2.0	„	48–64	4	56
„	1.0	0.1	1.0	„	64–128	4	90
„	3.0	0.2	2.0	„	64–128	4	106
„ „	1.0	0.2	2.0	1 St./40°C	64–128	4	96

Es ergibt sich daraus, dass auch das Amylopsinogen im frischen Pankreassaft ohne besondere Aktivierung zur Wirkung kommt und dass es durch die Duodenumse-

rosa um etwa das 2fache aktiviert wird, dagegen nicht durch die Galle. Nach Babkin soll freilich die Enterokinase keinerlei Rolle bei der Stärkeverdauung spielen, da der Darmsaft beim Sieden seine Aktivierungskraft nicht einbüsst. Wenn ich auch an dieser Stelle den Aktivator als Duodenumserosa bezeichnete, so halte ich diese doch für Enterokinase und wählte die andere Bezeichnung nur um diese Ansicht hervorzuheben.

Das Vorhandensein einer spezifischen Verdauungskraft der drei Profermente im Pankreassafte glaube ich hierdurch nachgewiesen zu haben. Es fragt sich nun aber weiterhin und diese Frage ist für jede weitere Forschung von der allergrössten Bedeutung, ob jeder verdauende Vorgang im frischen Pankreassaft durch das Ferment im allgemeinen oder nur einen Teil desselben bewirkt wird.

Weiterhin besteht die Frage, ob das Proferment, dem bisher jede verdauende Kraft abgesprochen wurde, der Träger der von mir festgestellten Verdauungskraft des frischen Pankreassaftes ist. Und dann: Ist diese unter den denkbar strengsten Versichtsmassregeln im Reagensglase nachweisbare Verdauungskraft des frischen Pankreassaftes auch in der Pankreasdrüse und im Ductus pancreaticus, ohne dass die Möglickeit einer Selbstverdauung in Betracht käme, wirklich vorhanden?

Zu diesen Fragen möchte ich in Kürze meine Ansicht dahin äussern, dass der frische Pankreassaft im allgemeinen verdauend wirkt und dass der frische Pankreassaft auch in den Pankreasdrüsen und dem Ductus pancreaticus verdauend wirkt, wobei die Möglichkeit einer Selbstverdauung durch Kompensation seitens der Antikörper im Blutserum und den Organsäften ausgeschlossen wird. Es besteht natürlich aber auch die Möglichkeit einer sich vorläufig jeder Berechnung entziehenden Beeinflussung etwa durch Licht und Luft bei den Untersuchungen im Reagensglase.

Analog der Bezeichnung Trypsinogen schlage ich vor die Stoffe, die im nicht aktivierten Pankreassaft spezifisch fett- bezw. diastaseverdauend wirken als Steapsinogen bezw. Amylopsinogen zu bezeichnen.

IV. Ueber das Wesen des Aktivators und den Vorgang der Aktivierung der Verdauungskraft des Pankreassaftes.

Trotz eingehender Forschungen ist die Erklärung dieser Frage bis heute nicht gelungen. Vernon erklärte das Wesen der Enterokinase durch hypothetische Annahme einer Zwischensubstanz "Deuteras." Wohlgemuth glaubte diese Wirkung durch die Tätigkeit der Aminosäure erklären zu können bei der Aktivierung der proteolytische Kraft durch die Galle und fand bei seinen Versuchen ein positives Resultat bei Anwendung von Glykokoll, Alanin, Leucin und Tyrosin. Diese Erklärung scheint mir indessen noch vom Ziele sehr weit entfernt.

Einige Forscher scheinen eine gewisse Beziehung zur Wasserstoffionenkonzentration anzunehmen. Aber die von mir bestimmte Wasserstoffionenkonzentration des frischen pankreassaftes ist dieselbe wie die als optimaler Wert von Michaelis gefundene. Weiter bei Aktivierung unter Zusatz von 22 % igem Calcium chloricum nach Zunz beträgt die proteolytische Kraft nur $\frac{1}{350}$ der proteolytischen Kraft bei Zusammenwirken von Enterokinase und Galle. Wenn also die Veränderung der Wasserstoffionenkonzentration ein Moment der Erklärung sein könnte, so genügt sie doch nicht zur vollständigen Aufklärung der bisher noch nicht erfahrungsgemäss festgelegten Punkte.

Eine Frage scheint mir nun noch weiterhin ob die Enterokinase als Ganzes wirkend anzunehmen ist oder ob sie nicht doch noch weiterhin chemisch zerlegbar und ihre Wirkungskraft in einem ihrer Teile zu suchen ist.

Zusammenschliessung.

1) Alle Profermente (Trypsinogen, Steapsinogen und Amylopsinogen) haben ohne jede weitere Aktivierung eine eigene spezifische Verdauungskraft. Von diesen Profermenten ist die proteolytische Kraft des Trypsinogens vor der Aktivierung allerdings nur gering, die beiden anderen Profermente werden indessen schon in mässig wirksamer offener Form ausgeschieden.

2) Ich schlage vor den Stoff, der im nichtaktivierten Pan-

kreassaft eiweissverdauend wirkt "Trypsinogen," der fettverdauend wirkt "Steapsinogen" und der stärkeverdauend wirkt "Amylopsinogen" zu nennen.

3) Das ausgeschiedene Trypsinogen wird durch Aktivierung durch die Galle um das 150 fache durch Enterokinase um das 440 fache und durch Zusammenwirkung von Enterokinase und Galle um das 1 360 fache in seiner proteolytischen Kraft verstärkt.

4) Bei Fleisch und Milchfütterung steigt die proteolytische Kraft des frischen Pankreassaftes schnell um das 80—100 fache der bei einfacher Reisfütterung vorhandenen proteolytischen Kraft, und eine weit stärkere als normaler Erhöhung findet bei Aktivieruug mit Enterokinase und Galle statt.

5) Der Ansicht Pawlow's und Schepowalnikow's, dass der frische Pankreassaft ausser durch Fleisch und Milchfütterung, und ohne Aktivierung durch die Enterokinase nicht proteolytisch wirken könne, kann ich nicht beipflichten.

6) Während die proteolytische Kraft des Pankreassaftes an und für sich durch Wärme (40°C) nicht gehemmt wird, wird die aktivierende Kraft des Aktivators mit zunehmender Temperatur (bei über 38°C) herabgesetzt. Die optimale Temperatur bei Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes des Hundes beträgt 38°C.

7) Die Alkalität des frischen Pankreassaftes ist gleichzusetzen einer 0.037 %igen Natriumkarbonatlösung und die Wasserstoffionenkonzentration beträgt PH 8.4 entspricht also der optimalen Konzentration nach Michaelis. Die proteolytische Kraft, ebenso wie auch die Aktivierungskraft, nimmt mit aufsteigender ebenso wie mit absteigender Wasserstoffionenkonzentration ab.

8) Eine bakteriologische Aktivierung der proteolytischen Kraft des Pankreassaftes wurde von vielen Forschern als feststehende Tatsache aufgenommen. Es gelang mir aber festzustellen, dass der frisch aufgenommene, inaktivierte Pankreassaft allein durch stark virulente Bakterien, u.z. Bacterium coli commune, Staphylokokken, Streptokokken nicht aktiviert werden kann und ferner, dass auch durch deren Zusammenwirken mit Galle und Enterokinase eine Erhöhung der proteolytischen Kraft nicht statthat. Weiter nach meinen Untersuchungen scheint das Trypsin vielmehr eine gewisse baktericide Kraft zu besitzen.

9) Das Steapsinogen, das an und für sich schon

eine fettverdauende Wirkung besitzt, wird durch die Galle um das 1.2 fache aktiviert, durch die Enterokinase dagegen wird wenn sie mit Enterokinase zusammenwirkt, weder eine Aktivierung noch eine Hemmung bewirkt.

10) Amylopsinogen wird durch die Duodenalserosa (Enterokinase) um das 2 fache aktiviert, dagegen die Galle, auch dann wenn sie mit der Enterokinase zusammenwirkt weder aktivierend noch hemmend wirkt.

11) Die Veränderung der Wasserstoffionenkozentration des Pankreassaftes ist ein Moment für die Erklärung des Wesens des Aktivators, indessen genügt auch dieses Moment nicht zur völligen Erklärung.

Am Schlusse dieser Arbeit sei es mir gestattet Herrn Prof. Dr. Hayashi Miyake für seine erfahrene Leitung und vielfach bereitwillig gewährten Rat meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ebenso schulde ich Dank Herrn Prof. Dr. Motonosuke Goto und dem a.o. Professor Herrn Dr. Tetsugoro Takahata für die mir vielfach gewährte gütige Unterstützung.

Literaturverzeichniss.

1. Abderhalden, Handbuch d. biochem. Arbeitsmethode. 1918.
2. Bayliss and Starling, Journ. of Phys. 30, 63, 1903.
3. Babkin, Aeussere Sekretion. 1914.
4. Babkin u. Sawitsch, Zeitsch. für ges. Phys. u. Path. 1906.
5. Bernard, Paris Acad. de Sciences, 1856.
6. Oppenheim, Münch. med. Wochenschr. 1907.
7. Fuld, Berl. kl. Wochensch. 1903, Nr. 45.
8. Glässner Deut. Klinik. 1913.
9. Heidenhain, Pflüger's Arch. 1875, Bd. X, 557.
10. Itakura, Mitt. d. med. Fakul. d. kaiserl. Univers. Tokyo. 1920.
11. Inoue, Mitt. d. med. Gesellsch. Tokyo. 1918.
12. Michaelis u. Mendelsohn. Bioch. Zeitsch. 65, 1, 1914.
13. Michaelis u. Davidsohn, Bioch. Zeitsch. 36, 280, 1911.
14. Mett, Arch. f. Anat. u. Phys. 1894, 68.
15. Michaelis, Wasserstoffionkonzentration, 1914.
16. Opie, Diseas of Pankreas, 1910.
17. Pawlow, Arbeit der Verdauungsdrüsen, 1898, 52.

18. Pawlow u. Schepowalnikow, Die Physiol. des Darmsaftes.
19. Pawlow u. Wassiljew u. Jablonski, Pawlow's die Arbeit der Verdauungsdrüsen. 1890.
20. Schmidt, Münchener med. Wochenschr. 1900, 19.
21. Schepowalnikow Eine neue Funktion des Pankreassaftes, 1899.
22. Sawitsch, Beit. f. Phys. d. Pankreassekretion. 1909.
23. Söhrensen, Bioch. Zeitsch. Bd. 21, 1907–1909.
24. Söhrensen u. Henriques, Zeitsch. f. Phys. Chem. 1909, 1910.
25. Volhard-Stade, Hofmeister Zeitsch. 1903. 291.
26. Wohlgemuth, Fermentmethode. 1914.
27. Wohlgemuth, Bioch. Zeit. 1903, 291.
28. Wohlgemuth Bioch. Zeitsch. Bd. 1906.
29. Walther, Babkin's Aeussere Sekretion 1914.
30. Wohlgemuth. Bioch. Zeitsch. 9, 1, 1908.
31. Rachford. The Joun. of Phys. 1900, 165.
32. Ussow, Arch. f. anat. Phys. 1900, 380.
33. Glässner. Zeitsch. f. phys. Chemie, 1904. Bd. XI, 465.
34. Southgate and Rachford. Med. Record 1895, 878.
35. Chittenden and Albro. American Joun. of Phys. 1898.
36. Nencki, Arch. f. exper. Path. u. Palm. 1886. XX, 367.
37. Kanitz, Zeitsch. f. phys. Chem. 46, 1905.
38. Engel. Hofmeister's Beit. Bd. VII. 1905.
39. Magnus. Zeitsch. f. Phys. Chem. 1906, 376.
40. Hekma, Arch. f. Phys. 1903. 61.
41. Vernon. Joun. of Phys. 1903.
42. Fürt u. Schutz, Hofmeister's Beit. 1907. Bd. IX, 28.
43. Belgoski, Babkin Aeussere Sekretion. 1914.
44. Wohlgemuth, Berl. kl. Woch. 1907.
45. Vernon, Biochem. Joun. 1914.
46. Boldyreff. Pflüger's Arch. 1907 19.
47. Babkin u. Ishikawa, Pflüger's Arch. 1912, 321.
48. Buglia, Bioch. Zeit. 25, 239, 1910.
49. Cohnheim. Zeit. f. Phys. Chem. Bd. 33-35.
50. Minami. Bioch. Zeit. 1912, 39. 339.
51. Nogachi, Arch. f. Kl. Chir. 1912.
52. Wohlgemuth u. Noguchi. Berl. kl. Woch. 1912, Nr. 23.
53. J. Hanson, Handbuch d. bioch. Arbeitsmethode. 1912.

Aus der I. Chirurg. Klinik (Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake) und dem Gerichtl.-Medizin. Institut (Direktor: Prof. Dr. Masao Takayama) der Kaiserlichen *Kyushu*-Universität zu *Fukuoka*, *Japan*.

Experimentelles und Klinisches über die Bluttransfusion.

von

Dr. med. **Takeo Torii**,

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 14. März 1922*)

Inhaltsverzeichnis.

Einleitung.

Im Laufe des vergangenen Weltkrieges ist die Bluttransfusion, die vordem in Vergessenheit geraten zu sein schien, wieder zu einem unentbehrlichen Mittel der modernen Therapie geworden.

Die Geschichte der Bluttransfusion lässt sich bis auf das 16. Jahrhundert zurückverfolgen und fällt zeitlich vor die Entdeckung der Blutzirkulation durch Harvey (1628). Im 17. Jahrhunderte wurde die Bluttransfusion in allen Kulturstaaten Europa's in grossem Umfange ausgeübt, doch waren die Ansichten über die Heilwirkung derselben so sehr geteilt, dass die französische Regierung bald die Bluttransfusion überhaupt gesetzlich verbot, während sie in England weite therapeutische Anwendung fand.

Da die Literatur über die Bluttransfusion von Koehle (1905), Lothar (1913) u. A. erschöpfend bearbeitet worden ist, so brauche ich mich hier nicht weiter auf diesen Gegenstand einzulassen. Die Mehrzahl der bis jetzt veröffentlichten Arbeiten basiert auf rein klinischen Erfahrungen, im übrigen auf unzureichenden Experimenten, sodass noch mancherlei Probleme, sowohl was den Empfänger angeht, als auch bezüglich des zu transfusierenden Blutes ihrer Lösung harren. Zweck meiner Arbeit ist es,

unter Ausnutzung der reichen Mittel der modernen experimentellen Arbeitsmethoden, einen Beitrag zur Lösung dieser Fragen zu leisten.

In Folgendem werde ich über die Ergebnisse meiner Versuche und zwar zunächst über die heterogene, alsdann über die homologene Bluttransfusion berichten.

A. Über die heterogene Bluttransfusion.

I. Untersuchungsmethode.

Um eine möglichst hochgradige Reaktionserscheinung in dem Körper des Tieres, in den das Blut transfusiert wird, hervorzurufen, ist es zweckmässig, möglichst viel heterogenes Blut einzuführen, und zwar so, dass das Tier doch nicht dadurch getötet wird. Als Versuchstiere benutzte ich Kaninchen und als Transfusionsmaterial Blutkörperchen und Blutserum vom Hammel und Hahn.

Es ist hier nicht Raum für mehr in's Einzelne gehende Angaben ; ich will mich daher im Grossen und Ganzen bei Mitteilung meiner Versuchsergebnisse auf folgende Punkte beschränken :

1) Körpergewicht.
2) Körpertemperatur.
3) Atemzustand.
4) Ikterus.
5) Kot.
6) Harn. (Menge, Reakion, Blut, Eiweiss, Gallenfarbstoff.)
7) Hämoglobingehalt.
8) Erythrozytenzahl.
9) Leukozytenzahl.
10) Resistenz der Erythrozyten.
11) Zahl der supravital färbbaren roten Blutkörperchen. (retikuläre Zellen)
12) Blutstrichpräparate.
13) Veränderung der Blutkörperchenaffinität.

Der Blutfarbstoff im Urin wurde mit Hilfe der Schönbein-Almen'schen Terpentin-Guajakprobe untersucht. Die Bestimmung des Eiweisses im Harn geschah mit Hilfe der Kochprobe und nach der Methode von Heller, der Nachweis des Gallenfarbstoffes nach Nakayama, die Blutkörperchenzählung nach Thoma-Zeiss, die quantitative Bestimmung des Hämoglobins nach Sahli und die Blutstrichpräparate wurden nach den

Methoden von May-Grünwald, sowie Otani und auch nach der Shimizu'schen kombinierten Färbemethode hergestellt.

Zum Nachweis der Hämolyse liess ich eine gewisse Menge Blut aus einem Ohrvenenstich langsam in ein gereinigtes Reagensglas einfliessen, wobei dieses 3-4 Minuten schräg gelagert wurde. Wird das Glas wieder in aufrechte Stellung gebracht, so sammelt sich das Serum nach ca. 20-30 Minuten am Boden des Glases und nimmt im positiven Falle rötliche Färbung an.

Die Resistenzkraft der roten Blutkörperchen wurde nach L. Pel's Methode geprüft.

Die Affinität der einzelnen Blutkörperchen wurde wie folgt untersucht: Auf ein gereinigtes Deckglas, welches zuvor eine Zeit lang in physiologischer Kochsalzlösung gelegen hat, lässt man einen Tropfen frischen Blutes auftropfen und bringt es dann vorsichtig auf ein Objektglas, das ebenfalls vor dem Gebrauche in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt wurde. Unter dem Mikroskop erscheinen die Blutkörperchen, falls deren Affinität verstärkt ist, zu einer Gruppe vereinigt, als ob sie agglutiniert wären, oder aber sie zeigen sich in der Form einer langen Geldrolle aneinandergegliedert.

Methode zur Färbung der supravital färbbaren roten Blutkörperchen: Die gesättigte wässerige Lösung von Brillant-Cresylblau wird für den Gebrauch mit 0.85% iger Kochsalzlösung auf 1 : 80 verdünnt. Alsdann saugt man das aus der Ohrvene ausfliessende Blut mittels der Mischpipette für weisse Blutkörperchen (nach Thoma-Zeiss) bis zur Marke 0.5, darauf die w. o. genannte Lösung bis zur Marke 1. auf und mischt sorgfältig. Nach etwa 5 Minuten wird wieder gemischt und dann mikroskopiert. Mit Hilfe des Netzmikrometers wird die Zahl der retikulären Zellen auf 1000 rote Blutkörperchen bei gleichmässig fein verteiltem Präparate gezählt. Wenn aber die Zahl der retikulären Zellen weniger als 5 oder mehr als 50 beträgt, so fährt man an einer anderen, beliebigen Stelle fort 9000 rote Blutkörperchen zu zählen und sucht unter 10000 Erythrozyten die Durchschnittszahl der retikulären Zellen zu errechnen. Natürlich muss die Lösung frisch bereitet sein, da sonst die retikulären Zellen zuweilen ungefärbt bleiben.

II. Über die klinische Bedeutung der supravital färbbaren Zellen.

Bevor ich zu dem eigentlichen Gegenstande meiner Untersuchungen übergehe, möchte ich hier über einige Versuche zur klinischen Bedeutung der supravital färbbaren Erythrozyten, die bei der Bluttransfusion eine so wichtige Rolle spielen, berichten.

Grawitz sah die Genese der supravital färbbaren Erythrozyten als eine künstlich produzierte Farbstoffansammelung an, Pappenheim aber stellte sie als eine im Erythrozytenleib vorhandene, gut färbbare Lipoidsubstanz dar. Nach Schilling-Torgau wiederum sollen sie mit in Polychromatophilie und mit einem basisch gut färbbaren Stoffe in Korrelation stehende Zellen sein. Wieder andere Autoren sehen sie als ein degeneriertes Protoplasma in den roten Blutkörperchen an, und aber Andere erklären sie für ein Zerfallprodukt des Kernes. Die neueste Erklärung gibt Sato und zwar dahin, dass sich das Serum des lebendigen Blutes mit einem basischen Farbstoffe zu einer retikulären Substanz, welche den roten Blutkörperchen anhaften soll, verbindet.

Bezüglich der Ursache der Ab- und Zunahme der Zahl der supravital färbbaren Erythrozyten ist sich die Mehrzahl der Autoren darüber einig, dass zwischen diesen und den jungen roten Blutkörperchen, da erstere sich in der Zeit der regen Blutregeneration bei Anämie stets vermehrt finden lassen, ein inniger Zusammenhang bestehen müsse. Robertson und Oswald nehmen an, dass also die supravital färbbaren Erythrozyten einen wichtigen Maasstab für die Prüfung der Blutbildungsfunktion abgeben müssen; dieser Ansicht stimmen auch Rous, Peyton und Turner bei. Um diese Ansicht experimentell nachzuprüfen, führte ich vier verschiedene Versuchsreihen durch und bestimmte jedesmal vor und nach dem Versuche aufs Genaueste die Zahl der roten Blutkörperchen, den Hämoglobingehalt und die Ab- und Zunahme der retikulären Zellen.

1) Intravenöse Injektion von gleichen Mengen pysiologischer Kochsalzlösung nach Aderlass.

Versuch 1. Weibl. Kaninchen No. 43. Gewicht 2015 g. Aderlass von 30 ccm Blut aus der A. carotis und intravenöse Injektion einer entsprechenden Menge physiologischer Kochsalzlösung.

Tabelle 1.

Datum.	Zeitpunkt p. Op.	Hämoglobin-Gehalt.	Erythrozyten-Zahl.	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
6/IX.	a. Op.	50	6 100 000	12
7	—	50	6 140 000	11
8	—	51	6 220 000	12
9	—	51	6 260 000	12
10	1 St. p. Op.	40	5 180 000	18
10	3 — — —	38	4 910 000	17
10	5 — — —	38	4 760 000	16
10	7 — — —	37	4 480 000	17
11	1 Tag. p. Op.	36	4 360 000	25
12	2 — — —	36	4 370 000	86
13	3 — — —	40	4 815 000	65
14	4 — — —	41	4 860 000	53
15	5 — — —	42	5 055 000	57
16	6 — — —	42	5 120 000	45
17	7 — — —	45	5 420 000	37
18	8 — — —	48	5 720 000	28
19	9 — — —	51	6 280 000	21
20	10 — — —	53	6 530 000	18
21	11 — — —	53	6 650 000	16
22	12 — — —	53	6 530 000	12
23	13 — — —	52	6 275 000	13
24	14 — — —	52	6 160 000	10
25	15 — — —	51	6 110 000	11
26	16 — — —	51	6 105 000	11

Versuch 2. Männl. Kaninchen No. 144. Gewicht 1905 g. Aderlass von 31 ccm Blut aus der A. carotis und Injektion von 33 ccm einer 0.85 % igen Kochsalzlösung in die rechte V. jugularis.

Tabelle 2.

Datum.	Zeitpunkt p. Op.	Hämoglobin-Gehalt.	Erythrozyten-Zahl.	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
6/X.	a. Op.	51	6 275 000	14
7	—	52	6 350 000	15
8	—	51	6 210 000	12
9	—	51	6 270 000	12
11	—	51	6 245 000	14
12	—	51	9 180 000	14
14	1 St. p. Op.	41	5 230 000	17
14	3 — — —	37	4 655 000	16
14	5 — — —	35	4 135 000	17
14	7 — — —	35	4 190 000	17
16	1 Tag. p. Op.	38	4 465 000	52
16	2 — — —	38	4 460 000	76
17	3 — — —	40	4 755 000	83
18	4 — — —	40	4 710 000	71
18	5 — — —	42	5 220 000	63
20	6 — — —	43	5 310 000	48
21	7 — — —	45	5 890 000	36

22	8 — — —	45	5 760 000	27
23	9 — — —	48	6 020 000	24
24	10 — — —	48	6 130 000	20
25	11 — — —	50	6 160 000	18
27	13 — — —	51	6 140 000	14.
28	14 — — —	52	6 165 000	12
29	15 — — —	52	6 370 000	12
30	16 — — —	51	6 310 000	10

2) Intravenöse Injektion von gleichen Mengen eines artgleichen, frischen Blutes nach Aderlass.

Versuch 3. Männl. Kaninchen No. 101. Gewicht 2160 g. Aderlass von 25 ccm Blut aus der linken A. carotis und Injektion der gleichen Menge eines artgleichen, frischen Blutes in die rechte V. jugularis mittels einer paraffinierten Spritze.

Tabelle 3.

Datum.	Zeitpunkt p. Op.	Hämoglobin-Gehalt.	Erythrozyten-Zahl.	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
21/IX.	a. Op.	58	6 240 000	12
26	—	57	6 360 000	9
28	1 St. p. Op.	57	6 620 000	11
28	3 — — —	56	6 640 000	7
28	7 — — —	52	5 820 000	9
29	1 Tag. p. Op.	55	6 210 000	10
30	2 — — —	58	6 650 000	6
1/X.	3 — — —	57	6 660 000	12
3	5 — — —	58	6 700 000	14

Versuch 4. Weibl. Kaninchen No. 103. Gewicht 1 990 g. Aderlass von 25 ccm Blut aus der linken A. carotis und Injektion der gleichen Menge eines artgleichen, frischen Blutes in die rechte V. jugularis mittels einer paraffinierten Spritze.

Tabelle 4.

Datum.	Zeitpunkt p. Op.	Hämoglobin-Gehalt.	Erythrozyten-Zahl	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
9/X.	a. Op.	55	7 520 000	10
12	1 St. p. Op.	56	7 660 000	10
12	3 — — —	55	7 180 000	12
12	7 — — —	56	7 190 000	9
13	1 Tag. p. Op.	59	7 640 000	8
14	2 — — —	58	7 570 000	11
15	3 — — —	57	7 470 000	12
17	5 — — —	58	7 610 000	10

3) Intravenöse Injektion von gleichen Mengen eines artgleichen, frischen Blutes nach Aderlass, zu einem Zeitpunkte, in dem die retikulären Zellen am reichlichsten im Blute erscheinen.

Versuch 5. Männl. Kaninchen No. 113. Gewicht 1733 g. Nach Entnahme von 92 ccm Blut in mehreren Tagen (täglich 18-20 ccm) wurde in dem Zeitpunkt, da die

retikulären Zellen am reichlichsten erscheinen, die Transfusion von 550 ccm Erythrozytenaufschwemmung vorgenommen. Die Erythrozytenaufschwemmung wurde durch dreimalige Waschung von 92 ccm artgleichen Blutes mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnen.

Tabelle 5.

Datum.	Entnommene Blutmenge.	Hämoglobin-Gehalt	Erythrozyten-Zahl	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
3/XII.	19 ccm	72	6 770 000	9
4	20	55	5 640 000	27
5	18	47	4 670 000	63
6	19	34	3 700 000	119
7	20	34	3 040 000	104
7	Transfusion!			
8	7 ccm	61	6 580 000	53
9	7	61	6 290 000	34
11	7	58	6 310 000	12

Versuch 6. Weibl. Kaninchen No. 114. Gewicht 2263 g. Fünftägige Blutentnahme von je 21 bis 24 ccm aus der Ohrvene, danach Beobachtung der Zu- und Abnahme der retikulären Zellen.

Tabelle 6.

Datum.	Entnommene Blutmenge.	Hämoglobin-Gehalt.	Erythrozyten-Zahl.	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
16/XII.	24 ccm	59	6 920 000	6
17	22	47	5 240 000	9
18	21	40	4 490 000	28
19	21	—	—	—
20	21	29	2 910 000	100
21	7	29	2 400 000	178
22	6	28	2 890 000	97
24	9	30	5 640 000	88
27	8	33	4 650 000	83

4) Pletorische Transfusion d. h. täglich ausgeführte, intravenöse Injektion von kleinen Mengen frischen Blutes.

Versuch 7. Männl. Kaninchen No. 58. Gewicht 1985 g. Behandlung wie bei dem vorhergehenden Versuche.

Tabelle 7.

Datum.	Transfusierte Blutmenge.	Hämoglobin-Gehalt.	Erythrozyten-Zahl.	Zahl der retikulären Zellen auf 1000 Erythrozyten.
18/XI.	—	53	7 245 000	14
19	—	53	7 310 000	12
20	—	53	7 280 000	12

21	5 ccm	54	7 320 000	13
22	5	56	7 710 000	10
23	5	59	3 040 000	8
24	5	60	7 970 000	10
25	5	65	8 220 000	4
26	5	66	8 290 000	2
27	—	67	8 470 000	5
28	6	67	8 780 000	3
29	6	69	9 040 000	2
30	—	70	9 410 000	1
1. XII.	5	69	9 170 000	1
2	—	69	9 140 000	4

Aus den obigen Versuchen ist zu ersehen, dass nach Verlust eines Quantum Blutes eine bedeutende Vermehrung von supravitalfärbbaren roten Blutkörperchen im Kaninchenkörper auftritt und dass dagegen bei Transfusion von zu grossen Mengen Blutkörperchen eine Abnahme dieser Zellen stattfindet. Während bei Zusatz von gleichen Mengen homologen Blutes nach der Blutentnahme die retikulären Zellen unbeeinflusst bleiben, nehmen nach der Transfusion desselben Blutes in ihrem maximalen Vermehrungsstadium die retikulären Zellen rasch ab. (Vergl. Versuch 5.). Die Ab- und Zunahme dieser retikulären Zellen steht also im umgekehrten Verhältnisse zu dem Hämoglobingehalt und der Erythrozytenzahl, d. h. in direkter Proportion zur Stärke der Funktion des hämatopoetischen Organs.

Gestützt auf die obigen Versuchsergebnisse möchte ich folgern, dass die Vermehrung der supravital färbbaren roten Blutkörperchen einen Fingerzeig für die Blutbildungsfunktion abgibt. Tatsächlich zeigt sich denn auch bei Vorhandensein von Blutdyskrasie oder Anämie eine Vermehrung der retikulären Zellen.

III. Experimente über die Transfusion heterogenen Blutes.

Bekanntlich hat die Transfusion von heterogenem Blute oft Hämoglubinurie zur Folge, ja sie kann unter Umständen sogar zum Tode des Versuchstieres führen. Die Reaktion scheint jedoch gänzlich unbedeutend zu sein oder beinahe zu fehlen, wenn zwischen Empfänger und Spender eine nahe Verwandtschaft der Spezies besteht. So transfusierte z. B. Delafond das Blut des Pferdes zum Esel und Landois das Blut eines Schafes zum Hammel, ohne nennenswerte Erscheinungen zu beobachten. Die Transfusion des Kaninchenblutes zum Hasen, die des Fuchsblutes

zum Hunde oder umgekehrt bringen kaum irgendwelche merkliche Veränderungen im Empfänger hervor, zeitweise nur treten Albuminurie oder Hämoglobinurie auf, dann nämlich, wenn die Dosis des transfusierten Blutes zu gross bemessen wurde. Allgemein bekannt ist die Tatsache, dass die heterogene Bluttransfusion stets schädlich wirkt.

Es dürfte nun aber auch von grösstem Interesse sein festzustellen, welche Reaktion im Empfängerleib bei Transfusion von

♂ Kaninchen No. 6. **Tabelle**

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
26/XI	ver der Operation	2585.	...	...	Norm	...	...	..	...	—	—	52.	6.604	13.0
28 „		...	...	...	„	...	...	...	...	„	„	54.	6.932	12.6
2/XII		2810.	...	...	„	320.	—	—	—	„	„	53.	6.784	12.9
3 „		...	...	...	„	290.	„	„	„	„	„	52.	6.620	14.0
4 „		...	38.0°	15.8°	„	260.	„	„	„	„	„	53.	.360	13.7
5 „		...	38.8°	17.0°	„	190.	„	„	„	„	„	53.	6.815	13.6
18/I		...	...	...	...	...	...	...	...	„	„	54.	6.820	12.7
19 „		3000.	38.5°	7.5°	Norm	...	...	...	...	„	„	55.	6.920	13.6
20 „	5 st	...	39.7°	10.0°	„	53.	+	—	—	—	±	53.	6.785	17.3
21 „	1 Tage	2930.	39.2°	12.0°	„	240.	+	„	„	„	+	52.	6.405	17.6
22 „	2 „	2969.	39.0°	14.0°	„	200.	+	„	„	„	±	51.	6.275	15.9
23 „	3 „	2940.	39.1°	7.0°	„	230.	+	„	„	„	±	52.	6.315	12.9
25 „	5 „	2040.	38.9°	12.0°	„	480.	+	„	„	„	—	52.	6.185	15.2
26 „	6 „	2810.	39.1°	10.0°	„	350.	±	„	„	„	„	51.	5.935	15.7
27 „	7 „	2860.	38.7°	13.5°	„	240.	±	„	„	„	„	51.	6.060	15.9
29 „	9 „	2670.	39.8°	16.5°	„	250.	—	„	„	„	„	50.	6.010	14.1
31 „	11 „	2670.	39.5°	12.0°	„	...	...	...	...	„	„	50	5.675	14.2
4/II	15 „	2700.	39.3°	12.0°	„	...	...	..	...	„	„	51.	5.835	14.7
6 „	17 „	2630.	39.6°	10.0°	„	...	...	...	...	„	„	51	5.995	12.0
10 „	21 „	2590.	39.5°	10.0°	„	...	...	..	...	„	„	52	5.920	13.5

heterogenem Blut ausgelöst wird und welche Veränderung als Folge davon Blutkörperchen und Blutserum erfahren.

1) Experiment über die Transfusion von heterogenem Blutserum.

Versuch 8. Männliches Kaninchen No. 6. Gewicht 3000 g. Injektion von 8.3 ccm Hammelserum (entsprechend etwa 1/20 der Gesamtblutmenge), welches ca. 15 Stunden nach der Entnahme im Eisschrank gestanden hatte, in die Ohrvene.

Fünf Minuten nach der Injektion traten leichte Atembeschwerden auf, von der sich das Tier jedoch nach ca. 15-16 Minuten wieder erholte, während die Fresslust noch etwas beeinträchtigt blieb.

8.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resisteuz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpräparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeozinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monzyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophilen Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
...	0.52	31.2	14 9	44.2	2.3	0.6	1.4	0	0	—	—	—	0
12.	0.51	50.0	12.6	30.5	3.8	0.9	1.6	0	0	"	"	"	"
12.	0.53	45.6	16.8	32.6	3.4	0.3	1.9	0	0	"	"	"	"
...	0.52	44.1	20.0	28.7	4.3	0.6	2.1	0	0	"	"	"	"
...	0.52	37.9	11.2	41.1	3.3	0.8	2.5	6	0	"	"	"	"
24.	0.51	42.5	15.0	36.0	4.0	0.6	1.8	0	0	"	"	"	"
19.	0.52	67.4	5.0	24.6	1.2	0.6	1.2	0	0	"	"	"	"
19.	0.52	6.07	2.7	33.3	1.9	0.6	0.8	0	0	"	"	"	"
18.	0.52	39.2	4.1	51.2	2.5	1.0	1.5	0.5	0	—	—	—	0
26.	0.53	60.4	6.7	26.7	2.4	0.9	2.5	0.3	0	"	"	"	"
25.	0.53	57.5	6.7	26.8	4.4	1.3	2.7	0.8	0	+	+	"	"
21.	0.52	51.2	5.9	36.2	3.3	1.3	1.6	0.5	0	+	+	"	"
53.	0.53	60.0	4.0	32.0	2.4	0 8	0.6	0.2	0	+	+	"	"
36.	0.54	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	"
32.	0.54	5.68	5.5	32.4	3.3	0.9	0.4	0.5	0	+	+	+	"
42.	0.54	5.96	4.3	31.2	3.0	0.6	1.0	0.1	0	±	±	—	"
49.	0.53	4.86	4.8	42.9	1.3	1.1	0.8	0.3	0	±	—	—	"
28.	0.54	37.9	3.6	55.1	1.4	0.5	1.3	0	0	±	—	—	"
23.	0.53	55.5	5.0	35.0	3.1	0.5	0.8	0	0	±	—	—	"
21.	7.47	50.4	6.3	37.6	2.8	1.4	1.2	0	0	—	—	—	"

Versuch 9. Männl. Kaninchen No. 14. Gewicht 3 890 g. Nach der Entnahme von 24 ccm Blut aus der linken A. carotis, Injektion derselben Menge Hammelserum (entsprechend etwa 1/6 der Gesamtblutmenge), welches ca. 15 Stunden im Eisschrank gestanden hatte, in die Ohrvene.

♀ Kaninchen No. 14. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb,-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
28/I	vor d. Op.	2840.	39.0°	15.0°	Norm.	250cc	—	—	—	—	—	63	69.30	8.8
30 „		2920.	39.3°	11.0°	„	280.	—	„	„	„	„	64.	6.865	9.5
1/II		2890.	39.0°	12.0°	„	290.	—	„	„	„	„	66.	6.880	8.9
„ „	5 st	...	38.3°	12.0°	...	...	...	...	...	+	±	57.	5.950	12.3
2 „	1 Tage	2770.	39.0°	7.0°	Weich.	±	±	—	—	±	±	62.	6.425	11.8
3 „	2 „	2720.	39.4°	15.0°	Norm.	±	±	„	„	—	+	55.	56.50	10.1
4 „	3 „	2750.	39.7°	13.0°	„	+	+	„	„	„	+	52.	5.800	8.0
5 „	4 „	2790.	39.2°	13.0°	„	+	+	„	„	„	±	48.	5.640	7.7
6 „	5 „	2800.	39.5°	8.0°	„	+	+	„	„	„	±	49.	5.175	8.7
7 „	6 „	2750.	39.5°	15.0°	„	+	+	„	„	„	±	48.	5.255	9.4
8 „	7 „	2740.	39.5°	12.0°	„	+	+	„	„	„	±	47.	5.270	9.8
9 „	8 „	2730.	39.4°	7.0°	„	+	+	„	„	„	—	45.	5.240	11.5
10 „	9 „	2750.	39.1°	10.0°	„	±	±	„	„	„	„	38.	4.660	12.3
11 „	10 „	2710.	39.5°	6.0°	„	±	±	„	„	„	„	39.	5.010	12.5
12 „	11 „	2720.	39.0°	12.0°	„	—	—	„	„	„	„	39.	4.885	12.9
13 „	12 „	2760.	38.7°	10.0°	„	„	„	„	„	„	„	43.	5.080	11.0
14 „	13 „	2540.	39.3°	16.0°	„	„	„	„	„	„	„	42.	5.175	11.2
15 „	14 „	2525.	39.0°	14.0°	„	„	„	„	„	„	„	38.	4.975	10.9
16 „	15 „	2660.	39.3°	80.0°	„	„	„	„	„	„	„	46.	5.230	10.9
17 „	16 „	2560.	38.9°	14.0°	„	„	„	„	„	„	„	47.	5.590	10.2
19 „	18 „	2615.	39.0°	12.0°	„	„	„	„	„	„	„	48.	5.640	10.5

Schon 5 Minuten nach der Injektion schien das Tier ziemlich kränklich, legte sich auf die Seite und atmete schwer; nach 30 Minuten erreichte die Atemnot ihren Höhepunkt. Innerhalb zwei Stunden erholte sich das Tier bedeutend, doch blieb die Fresslust gestört, das Tier zeigte mattes Aussehen und erst nach 2 Tagen erholte es sich wieder bis zur Norm.

9.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform n. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'she Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisoczytose.	Vermehrung d. polychromatophilen Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
14.	0.48	56.1	4.5	34.1	1.9	1.5	1.5	0	0	—	—	—	0
12.	0.49	69.5	3.1	23.6	1.2	1 0	1.4	0	0	„	„	„	„
16.	0.48	61.6	3.1	25.7	5.0	2.1	2.1	0	0	„	„	„	„
18.	0.45	26.9	2.2	67.5	2.5	0.6	0	0.1	0	„	„	„	0
19.	0.47	45.1	4.8	45.6	3.5	1.8	0.5	0.1	0	„	„	„	„
17.	0.48	47.6	2.8	41.6	4.2	0.8	2.7	0.4	0	„	„	„	„
23.	0.49	50.8	4.1	35.7	7.1	0.5	1.2	0.3	0	±	±	„	„
23.	0.48	52.2	6.7	30.2	9.1	0.6	0.3	0.8	0	±	±	„	„
28.	0.52	49.2	2.7	40.4	5.7	0.3	0.5	0.9	0	+	±	„	„
43.	0.49	48.8	2.3	40.0	4.5	0.3	2.8	0.8	0.3	+	—	„	„
34.	0.51	52.1	5.4	30.3	8 6	0.4	2.1	0.9	0.4	+	—	„	„
28.	0.52	45.3	3.8	40.5	5.6	0.1	3.3	0.5	0.6	±	„	+	„
33.	0.52	38.2	4.6	44.3	7.3	0.3	4.1	0.3	0.4	+	„	+	„
38.	0.53	49.6	2.8	38.1	5.7	0.4	2.9	0.5	0.4	+	„	+	„
29.	0.52	55.0	3.9	30.5	7.9	0.1	0.8	0.7	0.1 0.6	+	„	+	„
43.	0.51	44.8	6.1	40.4	4.5	0	2.3	0.6	0	+	±	—	„
55.	0.47	61.2	6.7	28.3	1.8	0	0.9	0.7	0.3	+	±	—	„
36.	0.48	45.5	6.0	39.8	4.4	0.1	2.0	0.6	0.3	+	+	—	„
39.	0.49	44.6	4.9	46.5	2.3	0.1	0.6	0.8	0	+	+	„	„
38.	0.48	50.0	4.1	41.5	2.4	0.2	1.3	0.4	0	+	±	„	„
26.	0.49	42.8	8.4	40.3	5.6	0.3	1.8	0.7	0	±	—	„	„

2) Experimente über die Transfusion von heterogenen Blutkörperchen.

Zur Konservierung und Waschung der Blutkörperchen finden sich in der Literatur zahlreiche brauchbare Methoden, so die von Rous, Peyton u. A. angegeben. Zu den vorliegenden Untersuchungen wählte ich die einfachste Methode von Rous und Peyton. Das lebenswarme Hammelblut wird mit einem gleichen Teile 3.8% iger Natriumzitratlösung gemischt und solange im Eisschrank stehen gelassen, bis sich das Gemisch in 2 Schichten, nämlich in einer oberen flüssigen und einer unteren Blutkörperchenschicht ausscheidet. Die obere flüssige Schicht wird auspipettiert und die zurückgebliebenen Blutkörperchen 3 mal mit steriler physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Dann setzt man soviel sterile physiologische Kochsalzlösung hinzu

♂ Kaninchen No. 16. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
26. I	vor. d. Op.	2130.	38.8°	15.0°	Norm.	260.	—	—	—	—	—	74	7.475	13.7
27 „		2140.	38.9°	12.0°	„	280.	„	„	„	„	„	75.	7.545	14.3
28 „		2130.	38.8°	17.5°	„	260.	„	„	„	„	„	74.	7.290	15.6
2. III		2150.	39.0°	12.5°	„	300.	„	„	„	„	„	73.	6.965	15.9
3 „		2160.	39.0°	12.0°	„	320.	„	„	„	„	„	75.	7.485	15.6
3. III	1 st	...	38.4°	...	...	...	...	...	...	±	—	69.	0.370	18.1
„	2 st	..	39.0°	...	...	...	...	...	...	++	„	...	...	...
„	3.5 st	...	39.4°	11.5°	Weich.	...	...	...	...	++	„	67.	6.480	18.9
„	5 st	...	39.6°	11.0°	Diarrhoe.	...	...	...	...	+	±	65.	5.310	28.2
4 „	1 Tage	1850.	38.3°	11.0°	Weich.	160.	+	++	±	±	±	64.	5.595	28.4
5 „	2 „	1915.	39.1°	14.0°	„	90	+	—	—	—	++	60.	5.775	18.9
6 „	3 „	1835.	38.1°	13.0°	„	60.	+	„	„	„	+	53.	5.265	26.3
7 „	4 „	1815.	38.9°	12.0°	Norm.	0.	...	...	...	„	+	52.	5.430	12.8
8 „	5 „	1700.	39.0°	13.5°	Schleimig.	130.	—	—	—	„	+	50.	5.125	15.7
9 „	6 „	1545.	38.8°	15.0°	„	90.	—	„	„	„	+	48.	5.005	25.3

als notwendig ist um bis zur entnommenen Menge aufzufüllen. Dieses Gemisch steht also als 100% ige Erythrozytensuspension zum Gebrauch fertig.

Versuch 10. Männl. Kaninchen No. 16. Gewicht 2 160 g. Nach Entnahme von 29.5 ccm Blut (entsprechend 1/4 der Gesamtblutmenge) aus der linken A. carotis, werden 30 ccm Erythrozytensuspension in die rechte V. jugularis injiziert.

Schon während der Operation trat mässige Dyspnoe ein und 10 Minuten p. Op. Zittern des Körpers, welches 30 Minuten nach der Operation das Maximum erreichte Nach einer Stunde lies das Zittern nach, es trat Hömoglobinurie auf. Nach 2 Stunden hörte das Zittern des Körpers gänzlich auf. Dagegen wurden Atemnot und Fieber, verbunden mit Diarrhee, immer heftiger und erreichten diese Erscheinungen nach 3 Stunden den Höhepunkt. Nach 5 Stunden verschwanden diese Symptome fast gänzlich, aber das Tier war an den Hinterbeinen gelähmt, ermattet und hatte die Fresslust verloren. Dieser Zustand dauerte 6 Tage lang an, dabei inzwischen Haarausfall eintrat. In der 7. Mitternacht verendete das Tier unter schleimigen Ausfluss aus der Nase.

10.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.												
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kenhaltige Erythrozyten.
10.	0.54	43.5	6.5	42.4	4.3	0.3	2.9	0	0	—	—	—	0
8.	0.53	49.3	7.4	36.0	4.3	0.5	2.4	0	0	,,	,,	,,	0
15.	0.53	43.1	5.5	44.1	4.0	0.5	2.7	0	0	,,	,,	,,	0
13.	0.53	54.2	6.4	33.1	3.6	0.5	2.2	0	0	,,	,,	,,	0
11.	0.54	45.3	7.7	38.1	5.7	0.3	2.7	0	0	,,	,,	,,	0
...	...	70.4	7.4	15.0	4.0	0.6	2.2	0.4	0	++	—	—	0
...	...	66.6	3.2	29.2	0.4	0.2	0	0.2	0.2	++	,,	,,	0
...	...	51.0	2.6	44.6	0.8	0.2	0	0.4	0.4	++	,,	,,	+
13.	0.59	26.6	1.2	7.5	0.6	0.2	0	0	0.8	++	,,	,,	+
21.	0.59	8.3	0.3	83.5	7.9	0	0.9	0.1	1.0	++	±	,,	+
40.	0.55	19.3	2.1	55.7	10.1	0.8	10.3	0.8	0.7	+	+	,,	+
48.	0.54	22.6	5.4	42.2	14.6	0.8	12.4	2.0	0	+	+	+	0
47.	0.53	21.4	7.8	43.7	22.1	0.5	3.7	0.8	0	+	++	+	0
45.	0.53	18.4	8.4	36.6	22.4	0.8	5.2	1.2	0	+	+	+	0
31.	0.50	14.2	6.8	56.6	17.4	0	1.2	0.8	0	+	+	+	0

Versuch 11. Männliches Kaninchen No. 22. Gewicht 2160 g. Nach Entnahme von 23 ccm Blut (entsprechend ca. 1/6 der Gesamtblutmenge) wurden 19 ccm Erythrozytensuspension in die rechte N. jugularis injiziert.

Bald nach dem Eingriff traten Atemnot und nach 25 Minuten auch Zittern des

♂ Kaninchen No. 22. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
22/IV.	Vor d. Op.	2020.	38.6°	14.0°	Norm.	220.	—	—	—	—	—	59.	6.535	9.4
23 „		2010.	38.5°	15.0°	„	290.	„	„	„	„	„	60.	6.745	9.9
24 „		1980.	38.4°	15.0°	„	240.	„	„	„	„	„	61.	6.850	9.5
25 „		2120.	38.9°	15.5°	„	190.	„	„	„	„	„	58.	6.510	9.9
26 „		2135.	38.9°	15.0°	„	230.	„	„	„	„	„	59.	6.780	9.9
28 „		2025.	38.8°	14.0°	„	250.	„	„	„	„	„	57.	6.530	9.2
29 „		2070.	39.3°	16.0°	„	270.	„	„	„	„	„	57.	6.870	10.6
30 „	1 st	2160.	38.5°	18.0°	...	...	...	...	—	++	—	49.	5.830	8.8
„	2 st	...	40.1°	18.0°	Weich.	...	...	...	„	++	„	48.	6.105	14.5
„	3.5 st	...	40.1°	18.0°	...	...		...	„	++	„	48.	6.305	19.7
„	5 st	...	39.5°	18.0°	Diarrhoe.	...	...	...	„	++	±	47.	5.650	23.8
1/V.	1 Tage	2140.	38.9°	19.0°	Diarrhoe.	120.	+	++	„	±	±	38.	4.790	14.1
2/V.	2 „	2000.	39.3°	17.0°	Norm.	50.	+	++	„	—	+	37.	4.030	11.3
3 „	3 „	1985.	39.4°	15.0°	„	340.	—	—	„	.	+	37.	4.920	18.6
4 „	4 „	2065.	38.9°	16.0°	„	130.	„	„	+	„	±	36.	4.185	12.4
5 „	5 „	1940.	39.1°	17.0°	„	330.	„	„	±	„	±	41.	4.985	11.5
6 „	6 „	2070.	39.3°	18.0°	„	210.	„	„	—	„	±	44.	5.190	10.9
7 „	7 „	2065.	38.9°	19.0°	„	250.	„	„	„	„	—	45.	5.800	10.8
8 „	8 „	2050.	39.1°	20.0°	„	160.	„	„	„	„	„	46.	5.560	11.9
16/V.	16 „	1855.	39.4°	18.0°	„	...	„	„	„	„	„	54.	6.805	11.0

Körpers auf. Nach 30 Minuten erreichte die Dyspnoe ihren Höhepunkt; nach 1½ Stunden aber wurde auch diese Erscheinung bedeutend erleichtert. An ihre Stelle war die Fresslust nicht vermehrt und erst vom 5. Tage an erholte sich das Tier zusehends.

II.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform n. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
4.	0.52	..	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
5.	0.51	50.2	4.8	37.8	4.2	0.4	2.4	0.2	0	—	—	—	0
3.	0.51	48.9	6.5	35.5	4.7	0.5	3.7	0.2	0	„	„	„	„
5.	0.52	49.6	6.2	38.4	2.8	1.0	2 0	0	0	„	„	„	„
4.	0.53	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
4.	0.51	52.8	5 4	35.2	3.6	0.4	2 1	0	0	—	—	—	0
3.	0.52	...	...	..	...	...	...	...	. .	...	...	...	...
...	...	51.0	3.5	41 9	1.4	0.8	1.4	0	0	—	—	—	0
...	...	22.4	0.8	75.0	0.7	0.4	0.2	0.3	0.1	„	„	„	+
5.	...	12.6	0.9	85.5	0.5	0.2	0	0.2	0.1	„	„	„	0
6.	0.58	7.0	0.4	91.1	0.7	0.4	0 3	0.1	0	„	„	„	0
11.	0.57	26.5	2.5	66.3	2 4	0 4	1.3	0.5	0	„	±	„	+
22.	0.54	46.6	3.6	46.7	2.0	0.6	0.4	0.2	0	±	+	„	+
32.	0.54	29.2	3.6	61.8	3.2	0.4	1.4	0.4	0	+	++	„	+
55.	0.58	52.2	4.2	37 0	3.6	1.2	1.4	0.4	0	++	++	„	0
85.	0.52	57.6	5.4	31.5	3.4	0.4	1.4	0.2	0	+	+	+	+
89.	0.52	55.2	3.8	35.0	2.6	0.2	2.2	1.0	0	+	+	—	0
76.	0.50	48.4	4.7	41.6	2.3	0	1.4	0.3	0	±	+	„	+
72.	0.47	50.2	4.4	40.2	2.4	0.6	2.0	0.2	0	+	+	„	+
6.	0.54	21.3	4.8	68.0	3.8	0.2	1.7	0	0	—	—	„	0

Versuch 12. Männliches Kaninchen No. 23. Gewicht 2 040 g. Nach Entnahme von 30 ccm Blut (entsprechend 1/4 der Gesamtblutmenge) wurde die gleiche Dose Erythrozytenssupension injiziert. Bald nach der Operation trat Dyspnoe und 15 Min.

♂ Kaninchen No. 23 Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
7/V.	Vor d. Op.	1960.	39.3°	21.0°	Norm.	230.	—	—	—	—	—	58.	7.885	8.9
9 „	Vor d. Op.	2065.	38.8°	22.0°	„	250.	„	„	„	„	„	57.	7.820	11.0
10 „	1 st	2040.	37.8°	22.0°	...	...	...	...	...	++	—	53.	6.825	8.4
„	2 st	„	38.9°	„	...	...	...	...	...	++	—	50.	6.580	12.3
„	3.5 st	„	40.3°	„	...	...	...	...	...	+	±	43.	6.050	18.0
„	5 st	...	40.3°	„	...	...	...	...	...	+	±	45.	6.025	24.0
„	7 st	...	40.1°	„	Diarrhoe.	...	...	...	...	+	±	44.	5.560	23.6
11/V.	1 Tage	1910.	38.9°	20.0°	Weich.	130.	+	+	—	±	±	49.	5.995	22.7
12 „	2 „	1955.	39.3°	17.0°	Norm.	180.	±	+	—	—	++	40.	5.095	14.4
13 „	3 „	1935.	39.2°	18.0°	„	210.	—	—	„	„	+	38.	4.830	13.5
14 „	4 „	2000.	39.0°	18.0°	„	160.	„	„	„	„	+	45.	5.385	10.9
15 „	5 „	1935.	39.0°	18.0°	„	290.	„	„	„	„	+	47.	6.180	10.7
16 „	6 „	1925.	39.2°	15.0°	„	270.	„	„	„	„	+	45.	5.340	11.6
17 „	7 „	1860.	38.7°	18.0°	„	170.	„	„	„	„	±	46.	6.375	14.5
18 „	8 „	1840.	38.9°	18.0°	„	190.	„	„	„	„	—	46.	5.980	14.7
20 „	10 „	19[illegible]0.	39.0°	20.0°	„	180.	„	„	„	„	„	50.	5.790	9.3
22 „	12 „	1980.	39.2°	18.0°	„	220.	„	„	„	„	„	50.	6.275	10.5
24 „	14 „	1915.	38.8°	19.0°	„	240.	„	„	„	„	„	52.	6.415	11.2
26 „	16 „	1910.	39.3°	19.0°	„	200.	„	„	„	„	„	55.	7.270	12.5

später auch Zittern des Körpers ein, das ca. 2 Stunden anhielt. Dem folgte Entleerung eines weichen Kots und darauf Diarrhoe. Fresslust stark vermindert, Hämoglobinurie. Erst am 3. Tage begann das Tier sich zu erholen.

12.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türksche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
15.	...	45.8	4.0	46.0	2.8	0.2	1.0	0.2	0	—	—	—	0
15.	...	58.6	6.2	30.2	3.2	0.4	1.0	0.4	0	"	"	"	0
18.	...	57.8	5.2	35.2	1.0	0.2	0.6	0.2	0	—	—	—	+
...	...	30.2	2.2	63.8	1.6	0.2	1.6	0.4	0	+	"	"	+
19?	...	12.6	2.5	83.6	0.8	0	0.3	0	0	+	"	"	+
...	...	10.8	1.1	86.7	0.7	0.3	0.3	0.1	0	++	"	"	+
21.	...	7.3	1.4	88.4	0.5	0.3	1.4	0.5	0	++	±	"	+
31.	...	29.3	3.2	60.8	4.6	0.2	0.4	1.0	0	++	±	"	+
45.	...	43.8	4.4	45.4	3.8	0.6	2.0	0	0	+	±	+	+
55.	...	45.9	5.9	41.9	3.2	0.4	1.1	1.1		+	+	"	0
54.	...	41.2	6.8	40.8	5.4	0.2	1.4	1.0	0	+	+	"	+
53.	...	40.6	6.8	46.2	3.8	0.4	1.6	0.4	0	±	±	"	0
46.	...	31.6	6.7	51.7	4.6	0.4	2.2	0.6		±	±	+	+
48.	...	32.8	9.0	50.8	4.2	0.2	2.2	0.8	0	±	+	—	0
45.	...	28.2	7.4	59.6	2.8	0.2	1.4	0.4	0	±	+	"	0
38.	...	46.2	5.8	44.6	1.6	0.2	1.6	0	0	—	±	"	0
25.	...	30.6	5.4	41.0	1.8	0.2	0.8	0.2	0	"	—	"	0
20.	...	32.0	6.6	57.2	3.0	0.2	1.0	0	0	"	"	"	0
18.	...	36.4	4.6	55.0	2.4	0.2	1.2	0	0	"	"	"	0

Versuch 13. Männliches Kaninchen No. 3. Gewicht 3 315 g. Nach Entnahme von 45 ccm Blut (entsprechend 1/4 der Gesamtblutmenge) wurden 25 ccm Erythrozytensuspension aus Hahnenblut (Hämoglobingehalt 60, Erythrozytenzahl 5 000, Resistenz der roten Blutkörperchen 0.45) injiziert. 15 Minuten p. Op. trat Dyspnoe, nach weiteren 5 Minuten hochgradiges Zittern des Körpers und Pupillenverengerung

♂ Kaninchen No. 3. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
1/XII	Vor. d. Op.	3170.	39.0°	...	Norm.	...	—	—	—	—	—	65.	6.410	8.0
15/II		3140.	39.2°	14.0°	„	260.	„	„	„	„	„	64.	6.405	9.0
18 „		3380.	38.8°	15.0°	„	240.	„	„	„	„	„	66.	6.645	10.6
20 „		3315.	39.1°	15.0°	„	22.	„	„	„	„	„	64.	6.445	11.0
„	1 st	...	39.8°	15.0°	Norm.	...	...	..	...	+	—	..	5.770	...
„	2 st	...	39.8°	15.0°	„	...	...	...	...	...	±	...	...	...
„	3 st	...	40.3°	13.0°	„	...	...	...	...	++	±	49.	4.125	26.0
21/II	1 Tage	3120.	39.3°	13.0°	„	130.	+	++	—	±	+	59.	5.375	26.3
22 „	2 „	3060.	39.7°	14.0°	„	220.	+	+	„	—	—	50.	4.780	11.4
23 „	3 „	3170.	39.8°	12.0°	„	290.	+	—	„	„	„	51.	5.035	18.2
24 „	4 „	3240.	39.6°	13.0°	„	270.	+	„	„	„	„	48.	4.850	17.3
25 „	5 „	3210.	39.4°	19.0°	„	310.	±	„	„	„	„	44.	4.380	11.2
26 „	6 „	3205.	39.2°	18.0°	„	350.	—	„	„	„	„	50.	4.990	16.2
27 „	7 „	3235.	39.6°	16.0°	„	230.	—	„	„	„	„	55.	5.480	10.7

auf. Eine Stunde p. Op. noch dauerte das Zittern mit Unterbrechungen fort. Hämoglobinurie. Erst nach 3 Stunden trat eine Erleichterung der Dyspnoe ein. Das Tier frass garnicht; erst 24 Stunden p. Op. begann es weider etwas zu fressen., blieb aber noch lange träg und ruhig.

13.

Retikulare Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten	Befund im Blutstrichpraparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrczyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
...	0.54	49.1	12.7	30.3	4.8	0.8	2.1	0	0	—	—	—	0
18.	0.54	41.4	4.1	50.0	3.0	0.3	1.1	0	0	„	„	„	„
17.	0.53	47.8	4.1	43.5	3.4	0.3	0.8	0	0	„	„	„	„
12.	0.54	43.2	5.6	46.5	3.3	0.6	0.7	0	0	„	„	„	„
...	...	52.2	6.1	37.5	2.8	0.8	0	0.5	0.1	„	„	„	„
...	...	59.1	2.9	35.6	1.7	0.1	0	0.3	0	„	„	„	„
17.	0.59	42.7	1.6	53.8	1.8	0	0	0	0	„	„	„	„
21.	0.56	12.7	4.9	78.3	3.1	0.2	0.1	0.4	●	„	„	„	„
37.	0.54	23.7	5.9	66.0	3.1	0.4	0.5	0.3	0	±	±	„	„
44.	0.54	41.6	6.3	41.5	7.6	1.2	1.0	0.4	0.2	+	+	„	„
55.	0.55	27.2	5.9	52.5	11.7	0.3	1.4	0.5	0.3	+	+	„	„
75.	0.53	45.1	6.9	38.7	6.9	0.3	1.4	0.6	...	+	+	+	...
34.	0.54	23.3	8.3	55.0	11.8	0.4	0.4	0.3	0.2	+	+	—	...
37.	0.54	47.4	6.0	41.2	4.8	0.2	0.4	0	0	+	±	„	„

Versuch 14. Männliches Kaninchen No. 12. Gewicht 1 805 g. Nach Entnahme von 30 ccm Blut wurden 20 ccm Erythrozytensuspension vom Hahnenblut injiziert. Die Dyspnoe erschien erst 5 Min. p. Op., erreichte nach 15 Minuten den Höhe-

♂ Kaninchen No. 12. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Aktivitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
28/II	Vor. d. Op.	1850.	39.1°	16.0°	Norm.	230.	—	—	—	—	—	74.	7.255	11.2
2/III		1840.	38.5°	12.5°	„	170.	„	„	„	„	„	76.	7.295	10.6
7 „		1785.	39.0°	12,0°	„	280.	„	„	„	„	„	75.	7.100	10.2
10 „		1870.	38.7°	12.0°	„	240.	„	„	„	„	„	75.	7.200	12.1
11 „	30 m.	1805.	37.2°	12.0°	Norm.	...	...	...	...	...	...	...	...	...
„	1 st	...	39.1°	12.5°	„	...	...	...	...	+	...	72.	6.730	...
„	2 st	...	40.3°	12.0°	„	...	...	...	...	...	...	...	...	...
„	3.5 st	...	39.7°	12.0°	Weich.	...	...	...	...	+	±	67.	5.525	32.3
„	5 st	...	39.6°	12.0°	Weich.	...	...	...	...	++	±	...	5.825	...
„	7 st	...	39.5°	11.0°	Weich.	...	...	...	...	++	±	60.	4.595	32.6
12/III	1 Tage	1780.	39.5°	11.0°	Norm.	150.	+	++	+	±	+	62.	5.540	28.1
„	30 st	...	39.1°	10.5°	„	...	...	...	...	...	...	59.	4.765	35.6
13 „	2 Tage	1760.	39.2°	15.0°	„	170.	+	++	—	—	+	54.	5.075	25.1
14 „	3 „	1815.	39.2°	15.0°	„	230.	+	±	„	„	±	56.	5.235	17.5
15 „	4 „	1830.	39.1°	16.0°	„	130	+	—	„	„	±	53.	4.960	15.4
16 „	5 „	1835.	39.2°	11.5°	„	220.	+	„	„	„	±	55.	5.670	14.3
17 „	6 „	1760.	39.4°	14.5°	„	150.	±	„	„	„	±	55.	5.540	16.1
18 „	7 „	1795.	38.6°	15.0°	„	140.	—	„	„	„	—	55.	5.490	14.6

3) Gesamtergebniss der obigen beiden Experimente.

Als bemerkenswertes Symptom tritt nach der Transfusion von heterogenem Blutserum und Blutkörperchen die Störung der

punkt und dauerte ca. 2 Stunden lang fort. Das Zittern des Körpers trat 15 Minuten p. Op. auf und dauerte ca. 1 Stunde an. Das Tier zeigte schwere Krankheitserscheinungen, doch erholte es sich nach ca. 25 Stunden.

14.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythr. zyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lympho-zyten. (%)	Grosse Lympho-zyten (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leuko-zyten. (%)	Basophile Leuko-zyten. (%)	Türk'sche Reizungs form. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punk-tierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
12.	0.55	47.4	7.0	37.6	5.2	0.8	2.0	0	0	—	—	—	—
14.	0.54	39.8	5.6	48.2	3.6	0.4	2.4	0	0	"	"	"	"
11.	0.54	45.6	5.0	44.6	2.8	0.6	1.4	0	0	"	"	"	"
14.	0.54	40.4	4.8	47.8	4.2	0.6	2.0	0.2	0	"	"	"	+
...	...	46.5	6.9	40.0	3.4	0.4	1.7	0.9	0	—	—	—	—
...	0.52	35.4	4.2	57.0	1.5	0.5	0.1	0.9	0	±	"	"	+
...	...	24.3	5.0	66.1	2.3	0	0.4	0.6	0.9	±	"	"	+
12.	...	5.2	1.0	89.4	2.7	0.2	0.5	0.4	0.6	±	"	"	+
...	...	5.6	1.9	88.5	2.3	0.1	0.8	0.3	0.4	±	"	"	+
21.	0.52	6.2	1.4	88.8	1.9	0	1.3	0.2	0.2	±	"	"	+
28.	0.53	18.3	2.0	73.4	2.9	0.7	1.8	0.6	0	±	"	"	+
...	...	18.1	2.2	73.5	3.7	0.3	2.1	0.7	0.3	±	±	"	+
36.	0.54	16.6	3.6	67.5	9.0	0.5	1.5	0.7	0.5	+	+	"	—
58.	0.54	14.1	4.0	70.0	8.9	0.3	2.1	0.3	0.2	+	+	"	—
64.	0.56	26.8	4.2	52.2	12.8	0.6	2.8	0.8	0.3	+	+	"	+
28.	0.53	31.2	6.2	45.6	7.0	1.0	3.0	0.6	0.8	+	+	+	+
20.	0.53	32.1	3.8	52.5	6.7	0.2	2.9	1.7	0	+	+	+	+
22.	0.52	41.2	4.4	44.0	5.8	0.4	2.4	1.0	0	+	+	+	+

Atmung in den Vordergrund, u. zw. bei leichten Fällen nur eine Steigerung der Atemfrequenz, bei schweren die oberflächliche, sehr frequente, erschwerte Atmung. Was den Zeitpunkt für das Auftreten der Dyspnoe angeht, so tritt dieselbe entweder gleich (No. 16, 22,

23), oder 3—15 Minuten nach der Injektion (No. 6, 4, 3, 12) auf. Im allgemeinen erreichte die Dyspnoe in einem Zeitraum von zwischen 10 Minuten bis zu einer Stunde p. Op. den Höhepunkt, begann alsdann allmählich zu weichen und kehrte innerhalb einer Stunde (No. 6) oder nach etwa 2—5 Stunden (No. 14, 16, 22, 3, 12) zur Norm zurück. Diese Symptome waren im Falle des heterogenen Serums leichter als in dem der Injektion von Erythrozytensuspension. Bei Transfusion der heterogenen Erythrozytensuspension kamen zwei bemerkenswerte Symptome zum Vorschein, nämlich Zittern des Körpers und absolute Fressunlust. Das Zittern des Körpers begann im allgemeinen 15—20 Minuten nach der Operation und dauerte 1—2 Stunden lang an. Die Fresslust kam nach einigen Tagen wieder; ausnahmsweise verendete ein Tier (No. 16) unter den 5 Operierten. Im Falle der heterogenen Serum-Transfusion wurde Zittern des Körpers nicht beobachtet und war auch die Ströruug des Appetits hier weniger ausgeprägt, als bei der Transfusion der Erythrozytensuspension. Während die Abnahme des Körpergewichts bei der Serumtransfusion nur 50—100 g. betrug, zeigte sich bei der Blutkörperchentransfusion eine Gewichtsabnahme von über 100—300 g.

Bei Kaninchen No. 3 und 16 beobachtete ich eine Pupillenveränderung, welche gleich nach der Operation eintrat, deren Bedeutung jedoch nicht zu ermitteln ist.

Die Körpertemperatur fiel in der Regel binnen einer Stunde p. Op. um 1.6° C herab, stieg dann nach weiteren 1—5 Stunden um mehr als 0.5 bis 1.0° c über die Norm und kam nach 1—2 Tagen zur Norm zurück. Es bedarf kaum besonderer Erwähnung, dass je ausgeprägter das Zittern auftritt, um so deutlicher die Temperatursteigerung in den Vordergrund gerückt wird.

Die Veränderung des Kotes: Der Kot wurde nach der Transfusion gewöhnlich weich oder diarrhoeisch. Die Veränderung des Kotes war bei der heterogenen Blutkörperchentransfusion stärker ausgeprägt, als bei der Serumtransfusion, während bei der letzteren nur Erweichung beobachtet wurde, trat bei der ersteren schon ca. 3 Stunden p. Op. Diarrhoe auf, welche einige Tage anhielt.

Befund des Harnes: Am ersten Tage trat eine Verringerung der Harnmenge um 1/3 bis zur Hälfte der gewöhnlichen

Tagesmenge ein. Diese bedeutende Verringerung ist auf den Wasserbedarf im Körper infolge des Zerfalls der Blutkörperchen, des Ausfalls der Nahrungsaufnahme und des Ruhighaltens der Tiere zurückzuführen.

Eiweiss wurde schon am ersten Tage im Harn nachweisbar. Es verschwand nach 1—2 Wochen. Bei der heterogenen Serumtransfusion dauerte die Eiweissreaktion unvergleichlich länger an als bei der Transfusion von Blutkörperchen, sodass bei dieser das Eiweiss in der Regel schon am 2.—4. Tage verschwand, während es bei jener 7—11 Tage lang nachweisbar blieb. Da es von Bedeutung ist festzustellen, ob das im Harne auftretende Eiweiss von dem injizierten Stoffe stammt oder ein Zerfallsprodukt des Empfängereiweisses ist, habe ich in mehreren Fällen den Harn über das Serum des mit Hammelserum oder Hammelerythrozyten vorbehandelten Kaninchen geschichtet. Hierbei trat eine deutliche Präzipitation an der Berührungsschicht auf, welche wohl als von dem injizierten Hammeleiweiss herrührend anzusehen ist. Somit scheint es klar, dass bei Serumtransfusion das eingeführte Hammeleiweiss im unveränderten Zustande wieder ausgeschieden wird.

Kurz nach der Injektion von Erythrozytensuspension trat plötzlich Hämoglobinurie auf, die einige Tage andauerte und während welcher sich der Harn rötlich braun färbte. Da der gefärbte Harn durch Schichtung mit Hammelerythrozytenpräzipitin deutliche Reaktion zeigte, so muss es sich bei dem Hämoglobin, wenigstens zum grössten Teile, um ein Zerfallsprodukt des eingeführten Hammeleiweisses handeln.

Der Gallenfarbstoff erschien im Harn nur in zwei (No. 12, 22) unter 7 Fällen. Im ersteren Falle erschien er schon am ersten Tage und im letzteren erst am 4. und in beiden Fällen verschwand er schon am nächsten Tage. Danach scheint es, als ob der Ikterus bei diesen Experimenten keine bedeutende Rolle spiele.

Die Resistenz der roten Blutkörperchen wird nicht bedeutend verändert. Bei der heterogenen Serumtransfusion erreichte die Resistenzabnahme am 7.—9. Tage ihr Minimum, in dem die Veminderung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes am stärksten zutage trat. Alsdann nahm die Resistenz allmählich zu parallel zu der Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes, bis endlich nach

10—13 Tagen p. Op. die Norm wiederhergestellt wurde. Bei der heterogenen Blutkörperchentransfusion erreichte die Resistenzabnahme ca. 5 Stunden nach der Transfusion ihren grössten Tiefstand und stieg nach 2—3 Tagen wieder zur Norm auf, um nach weiteren 3—5 Tagen wieder in geringem Grade zuzunehmen. Die Resistenzverminderung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass die roten Blutkörperchen durch die intravenöse Einverleibung von heterogenem Eiweiss geschädigt worden sind. Zwar ist die Giftigkeit des heterogenen Serums schwächer als die der heterogenen Blutkörperchen, wirkt aber protrahiert und daher dauert die Resistenzabnahme der roten Blutkörperchen bei der Serumtransfusion viel länger, als bei der Blutkörperchentransfusion. Die Ursache der übermässigen Resistenzsteigerung ist in der Vermehrung der jungen roten Blutkörperchen zu suchen, mit denen stets hohe Widerstandsfähigkeit verknüpft ist.

Die Affinität der roten Blutkörperchen erreichte am 2.—4. Tage p. Op. ihr Maximum, um nach einigen Tagen zur Norm zurückzukehren; seltener protrahierte sie sich noch einige Tage lang und dann nur in geringem Grade. Die Affinitätssteigerung trat bei der heterogenen roten Blutkörperchentransfusion viel stärker hervor, als bei der Serumtransfusion. So z. B. war bei Kaninchen No. 23 und 16 die Affininität am 2. bis 3. Tage so deutlich vermehrt, dass sich fast sämtliche roten Blutkörperchen geldrollenartig oder gleich einem Schlangenröhrchen aneinandergereiht zeigten. Bei den übrigen Fällen waren die roten Blutkörperchen teils geldrollenartig, teils in Gruppen, als ob sie agglutiniert wären, angeordnet. Von Agglutination ist jedoch in diesem Falle nicht zu reden, weil hier keine Hämolyse besteht. Selbst das normale Blut zeigte unter dem Mikroskop Geldrollenbildung von 2—3 unter Umständen 20—30 Blutkörperchen, aber eine enorm lange strangartige Anordnung der Blutkörperchen, wie in unserem Falle, muss als ein bemerkenswerter Befund betrachtet werden.

Selbstverständlich ist, dass in diesem Falle die Affinität der einzelnen roten Blutkörperchen in hohem Grade gesteigert ist.

Die Technik der Anfertigung solcher mikroskopischen Präparate ist sehr verwickelt. Der Abstand zwischen Deckglas und Objektträger muss ca. 10 Mikron betragen, damit sich die 7.5 Mikron breiten Blutkörperchen zwischen den Gläsern frei bewegen können.

Wenn der Abstand zu weit ist, so sammeln sich die Blutkörperchen nicht zu Geldrollenform, sondern zu einem Haufen zusammen. Ein leichter Fingerdruck auf das in Haufen geballte Präparat bringt die einzelnen Blutkörperchen zum Auseinanderlaufen, falls das Blut nicht schon verändert ist; bei gesteigerter Affinität aber entweichen die Haufen als solche.

Die Abnahme der Affinität der roten Blutkörperchen ist entweder auf eine Verminderung der Klebrigkeit der roten Blutkörperchen oder auf die Konzentrationsabnahme des Eiweisses oder der Salze im Plasma zurückzuführen. Daher ist diese Erscheinung öfters bei anämischer Affektion, wie bei Chlorose, perniziöser Anämie, hochgradiger Blutung oder Karzinom usw. zu beobachten. Während Hayem die Affinitätssteigerung gewöhnlich bei Ikterus, besonders bei hypertrophischer Lebercirrhose beobachtet haben will, wird sie von Türck in diesen Fällen negiert. In der Tat sind die Ansichten über das Wesen der Affinitätssteigerung geteilt. Bei meinem Falle wäre die Affinitätssteigerung am besten so zu erklären: Wird das heterogene Blut, ein Giftstoff, vom Blute resorbiert, so zeigen die roten Blutkörperchen das Bestreben ihm zu entweichen. Sie ballen sich mit ihren breiten Flächen aneinander, um so die Berührungsfläche mit dem Gifte möglichst zu verkleinern. So beobachtete ich z. B. bei drei Fällen von schwerer Verbrennung stets das ausgeprägte Blutbild hoher Affinitätssteigerung. Die Theorie, nach der der Verbrennungstod durch Resorption giftiger Zerfallsprodukte des Körpereiweisses herbeigeführt wird, bestätigt sich durch meine Beobachtungen an diesen nativen Blutpräparaten.

Hämolytische Erscheinung: Wenn man heterogenes Blutserum in kleinen Mengen transfusiert (wie z. B. bei No. 6), so tritt keine Hämolyse auf, dagegen sich bei Transfusion von grossen Mengen (No. 14: nach ca. 5 Stunden) deutliche Hämolyse einstellt, welche bis nahezu 24 Stunden andauert. Bei dieser deutlichen Hämolyse kommt natürlicherweise hochgradige Hämoglobinurie zum Vorschein.

Der Transfusion heterogener Blutkörperchen folgt bald darauf Hämolyse und fast gleichzeitig Hämoglobinurie. Die erstere erreicht das Maximum nach 2 und 3 Stunden, dann zeigt sie nach 5 Stunden eine gewisse Abnahme um weiterhin nach 2 mal 24 Stunden spurlos zu verschwinden.

Bei der Transfusion heterogener Blutkörperchen wirkt das Hämolysin, welches im Empfängerblute vorhanden ist, auf die transfusierten Blutkörperchen alsbald lösend, daher erfolgt sofortige Hämolyse bezw. Hämoglobinurie, ungeachtet der Menge der transfusierten Blutkörperchen. Weiterhin ist hier die Hämolyse vonseiten des Empfängers, die durch Wirkung der giftigen Zerfallsprodukte der heterogenen Blutkörperchen entsteht, zu berücksichtigen. Selbstverständlich ist der Grad der Hämolyse abhängig von der Menge der eingeführten Blutkörperchen. Im Grossen und Ganzen verläuft die Zu- und Abnahme der roten Blutkörperchen parallel zu dem Hämoglobingehalt.

Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl: Die Abnahme des Hämoglobingehaltes ist abhängig von der Menge des transfusierten heterogenen Serums. Sie trat hier 5 Stunden p. Inj. auf und erreichte nach 9—11 Tagen ihr Maximum, um dann nach weiterem Verlaufe allmählich zur Norm zurückzukehren. Der Zeitpunkt, innerhalb dessen die Abnahme das Minimum erreicht, ist völlig unabhängig von der Menge des transfusierten Serums. Der Zeitraum, innerhalb dessen sich die Tiere erholen, hängt dagegen von der Menge des transfusierten Serums ab, so z. B. erholte sich das Kaninchen No. 6, zu welchem 8.3 ccm Hammelserum transfusiert worden waren, schon nach 16 Tagen gänzlich, während No. 14, das 24 ccm Hammelserum bekam, nach 18 Tagen noch nicht wiederhergestellt war. Der Hämoglobingehalt des Blutes, der vor dem Versuche bei diesem Tiere (No. 14) 64% betrug, sank schon nach 18 Tagen auf 43% (Prozent nach Sahli) herab. Bei No. 6 hingegen kehrte der Hämoglobingehalt, der bei Beginn des Versuchs 52% betrug, 17 Tage nach dem Versuchsbeginn genau zum anfänglichen Prozentgehalt zurück.

Wie gesagt halten Ab- und Zunahme der roten Blutkörperchen ungefähr gleichen Schritt mit der des Hämoglobingehaltes, aber das Verhältnis der Abnahme der roten Blutkörperchen ist ein weiteres als das des Hämoglobins. Auch die Abnahme der roten Blutkörperchen erreicht nach ca. 9 Tagen ihren grössten Tiefstand, hält sich ca. 6 Tage lang in dieser Höhe und kehrt nach ungefähr einer Woche zur Norm zurück. Der Grad der Vermehrung der roten Blutkörperchen war gegenüber dem des Hämoglobins etwas stärker. Die überwiegende Abnahme der

Zahl der roten Blutkörperchen gegenüber der des Hämoglobingehaltes bei Serumeinverleibung ist so zu deuten, dass frei gewordenes Hämoglobin, welches durch Zerfall der roten Blutkörperchen infolge des einverleibten Serums entsteht, im Anfangsstadium noch eine Zeit lang unausgeschieden im Empfängerblut zurückgehalten wird; umgekehrt zeigt sich in einem späteren Stadium, in dem die Regeneration der roten Blutkörperchen vorherrscht, die Zahl der roten Blutkörperchen gegenüber dem Gehalt des Hämoglobins verhältnissmässig vermehrt, weil die neugebildeten jungen Blutkörperchen hämoglobinarm waren.

Die Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl bei der Transfusion von Hühner- ebenso wie von Hammelerythrozyten erreicht schon nach ½ — 1 Stunde einen ziemlich bedeuteuden Wert, und zwar ist sie zur Menge des Aderlasses direkt und zu der Menge der transfusierten Erythrozyten umgekehrt proportional. Die Abnahme erreichte erst nach 2 — 3 Tagen, unter täglichen Schwankungen (No. 2, 12, 22, 23) die stufenweise Zunahme der Erythrozyten sowie des Hämoglobins. Im Gegensatz zu den vorangehenden Versuchen sanken Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt bei Kaninchen No. 16 immer mehr herab, bis das Tier am 6. Tage verendete. Die Todesursache wäre in diesem Falle in erster Linie auf eine Vergiftung mit Eiweisszerfallsprodukten, die durch hämolytische Vorgänge, hervorgerufen durch die eingeführten Erythrozyten, entstanden zurückzuführen.

Bei Kaninchen No. 3 trat am 2., 4. und 5. Tage stufenweise eine bedeutende Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl ein, welche erst am 6. Tage wieder eine Zunahme aufwiesen. Diese stufenweise Verminderung ist wahrscheinlich mit einer zeitweilig auftretenden Funktionsstörung in dem Blutbildungsorgan zu erklären. Bei jeder heterogenen Blutkörperchentransfusion waren die Schwankungen der Zu- und Abnahme grösser als nach der Transfusion heterogenen Serums. Die Ursache für diese Erscheinung ist in der Intensität der Giftwirkung zu suchen. Bei dieser sind die Folgen der Vergiftung milde und chronische, während sie bei jener akut und heftig verlaufen. Infolge davon wird das hämatopoetische Organ bei der Erythrozytentransfusion länger geschädigt als bei der Serumtransfusion. Diese Ansicht wird weiterhin bestärkt durch die lange Dauer des Erholungs-

stadiums, was sich im letzteren Falle besonders in den Schwankungen des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl zeigt. Während bei der heterogenen Serumtransfusion die Degeneration und Regeneration der Erythrozyten und des Hämoglobins gleichen Schritt halten, ist bei Erythrozytentransfusion die Regeneration nicht imstande gleichen Schritt mit der Zunahme des Hämoglobingehaltes zu halten, weil die Schädigung des hämatopoetischen Organs eine viel nachhaltigere ist als bei der Serumtransfusion.

Das Verhalten der entnommenen Blut- und der transfusierten Blutkörperchenmenge zu der Ab- und Zunahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl: Wie gesagt verhält sich die Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes bald nach der Operation direkt proportional zu der Menge des entnommenen Blutes, dagegen bei der Transfusion von Erythrozyten umgekehrt proportional, d. h. je grösser die Blutentnahme und je geringer die Blutkörperchentransfusion war, desto grösser wurde die Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl. Bei der Erythrozytentransfusion war bald nach der Operation die Verringerung der Erythrozytenzahl verhältnismässig stärker als die Abnahme des Hämoglobingehaltes, bei der Serumtransfusion aber nahmen Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt direkt proportional zu der eingeführten Blutmenge ab. Diese Erscheinung ist so zu deuten, dass während die eingeführten Erythrozyten im Empfängerleib sehr bald zerstört werden, das freigewordene Hämoglobin eine Zeit lang noch im unveränderten Zustande im Blut erhalten bleibt.

Das Minimum für die Erythrozyten- und die Hämoglobinabnahme wurde in meinen Fällen stets am 2. bis 3. Tage erreicht und blieb unbeeinflusst von der Menge des Aderlasses und der transfusierten Erythrozyten. Dem Stadium der stärksten Abnahme folgte ein auf einige Tage sich erstreckendes Stadium, welches durch bedeutende Schwankungen in der Zu- und Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl charakterisiert wird. Das Charakteristikum dieses Stadiums scheint ebenfalls unabhängig von der Menge des Aderlasses und der transfusierten Erythrozyten zu sein, vielmehr ist für dessen Verlauf der Zustand des hämatopoetischen Organs massgebend.

Nach Eintritt des Stadiums der Zunahme des Hämoglobins und der Erythrozyten nahmen letztere relativ rascher zu als das erstere, was sich durch die Vermehrung der jungen hämoglobinarmen Erythrozyten erklärt, genau so, wie das bei der heterogenen Serumtransfusion der Fall war. Auf die Frage woher diese hämoglobinarmen Erythrozyten stammen können wir auf die Ergebnisse der Untersuchung Ido und Suzuki's zurückgreifend die Antwort dahin geben, dass sie aus dem Knochenmark produziert worden seien. Ido und Suzuki beobachteten nämlich in dem Knochenmark eines gesunden Kaninchens ausser vollkommen ausgebildeten, auch kernlose hämoglobinarme Blutkörperchen in reichlicher Menge. Zur Kompensation der zu Grunde gegangenen Blutkörperchen werden durch chemotaxische Vorgänge neue Blutkörperchen aus dem Knochenmark gierig ins Blut hineingesogen, womit auch die w. o. erwähnte Beobachtung, dass der Hämoglobingehalt gegenüber der Erythrozytenzahl relativ gering ist, in Einklang steht.

Die Ursache der raschen Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes 3—7 Stunden nach der heterogenen Serum- (Kaninchen No. 14) und Blutkörperchentransfusion (Kaninchen No. 2, 12, 16, 18) ist wahrscheinlich auf temporäre Hydrämie zurückzuführen. Auf diesen Gegenstand werde ich an anderer Stelle noch zurückkommen.

Über die supravital färbbaren oder retikulären Erythrozyten: Nach der heterogenen Serumtransfusion nahmen die retikulären Erythrozyten nach 1—3 Tagen leicht zu. Nach 4—6 Tagen hatte die Zunahme das Maximum erreicht, selbst nach 10 Tagen zeigte sich noch eine gewisse Zunahme gegenüber der Norm. In diesem Stadium zeigten sich starke Schwankungen und erst nach weiteren sieben Tagen wurde die Norm allmählich wiederhergestellt.

Zeit und Zahl der maximalen Zunahme der retikulären Erythrozyten zeigen keinerlei Abhängigkeit von der verbrauchten Serummenge.

Bei der heterogenen Blutkörperchentransfusion nahmen im allgemeinen die retikulären Zellen nach 1—2 Tagen bedeutend zu und erreichte am 2.—3. Tage die Zuname das Maximum. In den folgenden Tagen traten dann bedeutende Schwankungen ein, worauf am 5. bis 8. Tage allmähliche Abnahme und schliess-

lich Rückkehr zur Norm stattfand.

Bei der heterogenen Erythrozytentransfusion war die Zunahme der retikulären Zellen eine umfangreichere, auch erreichte sie schneller das Maximum und die Dauer des Maximalstadiums war eine kürzere als bei der heterogenen Serumtransfusion. Die Abnahme ging dann nur allmählich vor sich und erst nach ca. 16 Tagen fand Rückkehr, zur Norm statt. Im Grossen und Ganzen übt die Menge der transfusierten Blutkörperchen keinen merklichen Einfluss auf die Vermehrung der retikulären Erythrozyten aus. Aber die Dauer des Maximalstadiums wird bei Applikation grosser Dosen, sowohl bei der heterogenen Serum- als auch Blutkörperchentransfusion um eine gewisse Frist verlängert.

Über den Hämoglobingehalt und die Erythrozytenzahl bei maximaler Vermehrung der retikulären Zellen: Im Maximalstadium der Zunahme der retikulären Zellen hatte die Abnahme der Erythrozyten das Minimum erreicht, während der Hämoglobingehalt sich im zunehmenden Stadium befand. Die Vermehrung der retikulären Zellen bedeutet eine Funktionssteigerung des Knochenmarkes und der anderen hämatopoetischen Organe, gleichzeitig wird die Vermehrung der normal aussehenden jungen Erythrozyten befördert. Die Ursache für die Funktionssteigerung der hämatopoetischen Organe ist wahrscheinlich in der Reizung durch einen infolge des Aderlasses und der Transfusion durch Zersetzung und Verminderung der Erythrozyten entstandenen Stoff zurückzuführen. Hier stehen die retikulären Zellen im umgekehrten Verhältnisse zu den Erythrozyten.

In diesem Stadium nimmt der Farbenindex des Blutes ab, da die neugebildeten Erythrozyten hämoglobinarm sind. Aus der Tatsache der Veränderung der Erythrozyten können wir schliessen, dass die Giftwirkung hier intensiver gewirkt habe als bei der Serumtransfusion.

Über die Veränderung der gesamten Leukozytenzahl in cmm: Bei meinen Versuchen über die Serumtransfusion konnte ich keinerlei wesentliche Veränderung bezgl. der gesamten Leukozytenzahl feststellen. Während bei Kaninchen No. 6, bei dem die transfusierte Menge gering war, in einem Zeitraum von 5 Stunden bis zu zwei Tagen nur eine geringe Vermehrung der Leukozyten zu beobachten war, fand bei Kaninchen No. 14, das eine

grosse Dosis erhalten hatte, 4 Tage p. op. eine geringe Abnahme statt, nach der sich vom 8. Tage an die Leukozyten wieder vermehrten. Diese Beobachtung steht allerdings noch zu vereinzelt da, als dass man ihr allgemeine Bedeutung zuerteilen könnte.

Bei der Transfusion von heterogenen roten Blutkörperchen erschien die Hyperleukozytose 3—5 Stunden nach der Operation und erreichte meistens nach weiteren 5 Stunden das Maximum und zwar unabhängig von der Menge der verbrauchten Blutkörperchen. Im weiteren Verlaufe zeigten sie frühestens nach 24 Stunden, spätestens nach 48—72 Stunden eine bedeutende Abnahme und nach 4—5 Tagen kehrten sie zur Norm zurück. Das Kaninchen No. 16, das am 6. Tage verendete, zeigte ein unregelmässiges Bild von Leukozytose wie es die w. o. eingefügte Tabelle 10 veranschaulicht. Die maximale Leukozytenvermehrung schwankte bei sämtlichen Versuchen zwischen 23 800 und 35 600. Die prozentuale Vermehrung erreichte 132 bis 254%. Vergleicht man nun unsere Maximalzahl (35 600) mit der von Ido und Suzuki bei künstlich erzeugter Anämie an Kaninchen ermittelten Maximalzahl (71 600), sowie mit denen extremer Hyperleukozytose beim Menschen, die Rieder mit 50 000, Hahn mit 62 400 und Rubinstein mit 90 000 und 110 000 angeben, so tritt die unsrige unvergleichlich weit zurück.

Bei Kaninchen No. 12 und 13 trat eine Stunde nach dem Eingriffe geringgradige Hypoleukozytose auf, dann erst, in der 3. Stunde begannen sie hyperleukozytisch zu werden. Die eine Stunde nach der Operation auftretende Verminderung betrug nur 7—12%, welche Verminderung kaum Leukopenie genannt werden kann. Diese kurzdauernde Hypoleukozytose kommt meiner Erfahrung nach dadurch zustande, dass die Zerfallsprodukte der eingeführten Erythrozyten zerstörend auf die weissen und roten Blutkörperchen des Empfängers einwirken; die darauf rasch folgende Hyperleukozytose ist wohl als relativer Blutersatz zu deuten, welcher durch Reizung der hämatopoetischen Organe ausgelöst wird. Nun fragt es sich, warum nicht bei allen meinen Versuchen Hypoleukozytose auftrat. Dagegen möchte ich erwidern, dass das Fehlen der Hypoleukozytose bei sämtlichen anderen Versuchen nur ein scheinbares ist, dass in Wirklichkeit Hypoleukozytose bestehen muss und dass sie vorhanden ist, wenn auch nur von so kurzer Dauer, dass sie sich der Beobachtung entzieht.

Blutstrichpräparate:

A. Das Verhalten der Leukozyten untereinander.

1) Der Prozentsatz der pseudoeosinophilen Leukozyten: Der Prozentsatz der poeudoeosinophilen Leukozyten verhält sich direkt proportional zu der Ab- und Zunahme der gesammten Leukozytenzahl und erreicht das Maximum wenn die postoperative Leukozytose im Maximum steht. Der Prozentsatz der pseudoeosinophilen Leukozyten betrug im Maximum 89.4%, was einer Zunahme von 198.6% der normalen Zahl der pseudoeosinophilen Leukozyten entspricht. Bei den Kaninchen No. 3, 12 und 16 trat eine eigentümliche Leukozytose auf, die sich durch ihre Armut an pseudoeosinophilen Leukozyten und durch ihren Reichtum an Lymphozyten charakterisierte. Dieser Zustand war aber nur von kurzer Dauer, denn alsbald nahm die Zahl der Lymphozyten ab, während die der pseudoeosinophilen Leukozyten zunahm.

Ausser der Veränderung des Prozentsatzes trat weiterhin eine Formveränderung der Leukozyten und ein bemerkenswertes tinktorielles Verhalten von Zellgranula und Kern deutlich hervor. Auffallend war vor allem die Grössenvariation der Leukozyten, dann das Erscheinen von Arneth's stabkernigen Leukozyten in grosser Zahl, ebenso wie das der degenerativen Form nach Schilling-Torgau. Diese Tatsache lehrte uns nämlich eine Funktionssteigerung des Knochenmarkes im Sinne von Schilling-Torgau's Regenerationsverschiebung. Unter dem Typus der degenerativen Form erschienen die Zellformen sehr variabel, bald sahen sie verkleinert, bald vergrössert aus; das Protoplasma war granuliert und gut färbbar, der Kern chromatinreich und hatte kleine, gleichsam zerfaserte Fortsätze. Überdies war er plattgedrückt und zeigte vielfach unregelmässige Krümmungen. Zuweilen floss das Protoplasma nach aussen aus und färbte sich schlecht.

2) Grosse und kleine Lymphozyten: Bei der heterogenen Serum- und Blutkörperchentransfusion stand augenscheinlich bei allen Fällen der Prozentsatz der Lymphozyten in umgekehrtem Verhältnisse zu dem der pseudoeosinophilen Leukozyten. Die Abnahme begann eine Stunde p. op. und erreichte nach 3—7 Stunden das Maximum. Die maximale Abnahme betrug 87.1% (Kaninchen No. 12). Bei Kaninchen No. 12, 3 und 16 trat schon eine Stunde p. op. eine leichte Zunahme von 15.0—55.5%

auf, dann nahm die Zahl plötzlich ab und erreichte nach 7 — 24 Stunden das Minimum.

Weiterhin vermehrten sich die Lymphozyten allmählich und kehrten in der Mehrzahl der Fälle, parallel zu dem Rückgange der Leukozytose, zum normalen Werte zurück. Meiner Meinung nach muss in der Mehrzahl der Fälle Lymphozytose bestehen, wenn sie auch nur von kurzer Dauer ist. Die Abnahme geht rasch vor sich, parallel zur Zunahme der pseudoeosinophilen Leukozyten. Nur in den vorgenannten 3 Fällen (No. 3, 12, 16) wurde die Blutuntersuchung vorgenommen, in den übrigen Fällen musste sie versäumt werden, weil die reaktive Zunahme von zu kurzer Dauer war.

Über die Frage, warum hier zweierlei Arten von Leukozytose auftrat habe ich in der mir zur Verfügung stehenden Literatur vergebens mich um Aufklärung bemüht. Die Zunahme der Lymphozyten trat schon innerhalb einer Stunde p. op. auf. Wir können sie, da sie vorzeitig erschien, also nicht als regenerativen Prozess auffassen. Wenn eine Funktionssteigerung der Blutbildungsorgane die Ursache wäre, so wären nicht nur die Lymphozyten, sondern auch andere Arten von Blutzellen gleichzeitig vermehrt worden. M. E. ist diese vorübergehende Lymphozytose auf eine Veränderung der Verteilung der Lymphozyten im Körper zurückzuführen und diese Erscheinung ist also nicht als eine direkte der Serum- oder Blutkörperchentransfusion, sondern als eine indirekte Begleiterscheinung aufzufassen. Was ist nun die Ursache dieser Begleiterscheinung? Als erste Ursache ist das mittelstarke oder hochgradige Zittern der Tiere direkt nach der Operation, als zweite die Atemnot und also dritte die Steigerung der peristaltischen Bewegungen des Darmes anzusehen. Zittern und Atemnot setzen sämtliche Muskeln in Tätigkeit, infolgedessen werden die in dem lymphatischen System befindlichen Lymphozyten und grossen mononukleären Zellen in Bewegung gesetzt und ins Gefässystem hineingetrieben. Danach bessert sich die Zirkulation und dabei treiben nach Schulze die Bewegungen des Zwerchfelles, die befördernd wirken, die Leukozyten, die in den inneren Organen ihren Sitz haben, nach der Peripherie ab. So ist also die direkt nach der Transfusion auftretende Leukozytose nur als eine scheinbare anzunehmen, da sie ihrer Ursache entsprechend, nur von kurzer Dauer ist.

Die Ergebnisse von Harvey und Frey's Versuchen über die Lymphozytose bei der Muskelkontraktion, von Frenkel und Hochstetter's Untersuchungen über die Lymphozytose bei der Erstickung und Schulze's Theorie der Verdauungsleukozytose haben z. T. auch auf meine Versuche Anwendung.

Die später auftretende Leukozytose, die auf einer Vermehrung der pseudoeosinophilen Leukozyten beruht und die man im Gegensatz zu der vorhergehenden die wahre Leukozytose zu nennen pflegt, kommt infolge von direkter Reizung des Knochenmarkes und der sonstigen hämatopoetischen Organe durch die transfusierten Blutkörperchen, durch das Serum oder durch die Zerfallensprodukte, die im Empfängerblute gebildet wurden, zustande.

Der Ansicht Grawitz', dass die mononukleären Zellen im zirkulierenden Blute in polynukleäre Zellen übergingen, kann ich leider nicht zustimmen. Wäre seine Behauptung richtig, so müsste das Zahlenverhätniss der anfänglich vermehrten Lymphozyten mit dem der später auftretenden Leukozyten übereinstimmen. Das ist aber nicht der Fall. Wir haben eine weit grössere Zunahme der pseudoeosinophilen Leukozyten herausgezählt als die Abnahme der anfänglich vermehrten Lymphozyten und grossen mononukleären Zellen betrug. Fränkel und Hofmeister führen die Lymphozytose und die nachfolgende polynukleäre Leukozytose bei Erstickung nicht auf eine einheitliche Ursache, sondern auf zwei wesentlich verschiedene Ursachen zurück.

3) Grosse Monozyten und Übergangsform: Das prozentuale Verhältnis der grossen Monozyten und Übergangsform nach der Transfusion stimmt im allgemeinen mit dem der Lymphozyten überein. Im Grossen und Ganzen nehmen die beiden Zellarten gleichzeitig mit der Verminderung der Lymphozyten an Zahl ab und kehren dann zur Norm zurück, wenn auch die Lymphozytenzahl eine normale geworden ist. So erreicht die Abnahme 3—7 Stunden nach der Transfusion das Minimum, d. h. es hat eine Leukozytenabnahme auf 16.6% statt. Bei den Kaninchen No. 3, 12, 14, 23 erschien die Vermehrung dieser Zellen zwei bis drei Tage nach der Transfusion und kehrte einige Tage darauf zur Norm zurück. Bei Kaninchen No. 16, das am 7. Versuchstage verendete, dauerte die Vermehrung bis zum Tode an.

4) Eosinophile und basophile Leukozyten: Diese

beiden Leukozytenarten begannen direkt nach der Transfusion sich zu Vermindern, doch war hier schon am Ende des ersten Tages die Norm wiederhergestellt. Selbst in extremen Fällen konnte eine dauernde Abnahme nirgends beobachtet werden. Daraus erhellt, dass die absolute Zahl der eosinophilen und basophilen Leukozyten schon 24 Stunden nach der Serum- oder Erythrozytentransfusion zur Norm zurückkehren kann.

B. Abnorme Zellarten.

1) Abnorme Erythrozyten: Da aus der Literatur bekannt ist, dass bei Anisozytose polychromatophile rote Blutkörperchen, basophile punktierte rote Blutkörperchen und kernhaltige rote Blutkörperchen im gesunden Kaninchenblut vorkommen, so untersuchte ich die Tiere vor der Versuchsanstellung in dieser Hinsicht.

Bei 2 unter 7 Tieren bemerkten wir ein Auftereten der Anisozytose bereits einige Stunden nach der Operation (Kaninchen No. 6 und 23). Bei den übrigen fünf Fällen erschien dieselbe am ersten bis zweiten Tage geringgradig, am vierten bis fünften Tage hochgradig, alsdann fand allmähliche Rückkehr zur Norm statt und zwar zu einer Zeit, da auch die retikulären Zellen zur Norm zurückkehrten, d. h. bei Serumtransfusion am 17. Tage, bei Blutkörperchentransfusion am 10. Tage nach der Transfusion. Das Erscheinen der Anisozytose soll auf das Erscheinen der neugebildeten, relativ grossen Zellen im Blute zurückzuführen sein. Aber die hochgradige Anisozytose, welche direkt bei der Transfusion bei Kaninchen No. 16 und 23 beobachtet wurde, beruht nicht auf der angegebenen Ursache, sondern wird hervorgerufen durch die Quellung der Erythrozyten infolge von Transfusionshydrämie. Hier ist nämlich das zeitliche Verhältnis ausschlaggebend für die Degeneration der Erythrozyten.

Die polychromatophilen Erythrozyten begannen am ersten bis zweiten Tage sich zu vermehren. Am dritten bis vierten Tage erreichte die Vermehrung das Maximum und am 7.—10. Tage war die Norm wiederhergestellt. Die Zunahme dieser Zellen war bei Blutkörperchentransfusion grösser als bei Serumtransfusion und wurden sie im allgemeinen etwas grösser gefunden als die normalen Erythrozyten.

Die Ansichten der verschiedenen Autoren über Grösse und Alter der Eryzhrozyten sind sehr verschiedene. Hayem und

seine Schule behaupten, dass die neugebildeten Erythrozyten eine kleinere Form haben, als die normalen. Schumann, Rosenqwist und Willebrand u. A. behaupten das Gegenteil. Auch meiner Meinung nach müssen die jungen neugebildeten Erythrozyten eine grosse Form haben. In meinen Versuchen fand sich ststes Übereinstimmung der Zu- und Abnahme der grossen Formen mit denen der polychromatophilen Erythrozyten und der retikulären Zellen und weiterhin, dass die überwiegende Mehrzahl der grossen Formen und der retikulären Zellen zu den polychromatophilen Erythrozyten gehören. Doch müssen diese grossen Erythrozyten von den w. o. besprochenen, die durch Hydrämie aufgequollen waren, unterschieden werden. Diese aufgequollene Form besitzt kein so charakteristisches tinktorielles Vermögen wie die vorangehenden.

Basophile punktierte Erythrozyten: Während bei der heterogenen Serumtransfusion die kernhaltigen Erythrozyten vermisst werden, findet man sie immer ein bis zwei Stunden nach der heterogenen Blutkörperchentransfusion und verschwinden sie dann nach etwa einer Woche. Die kernhaltigen Erythrozyten werden in der Regel nur in kleiner Zahl gefunden; Megaloblasten konnte ich nie beobachten.

Nach Mitteilung von Wichern, Piotrwiski u. A. sollen bei Anämie nach akutem Blutverluste zunächst die polychromatophilen, dann die basophilen punktierten und zuletzt die kernhaltigen Erythrozyten in Erscheinung treten. Bei meinen Versuchen traten zuerst die kernhaltigen, dann die polychromatophilen und schliesslich die basophilen punktierten Erythrozyten der Reihe nach auf. Ein bis zwei Tage nach der Transfusion von heterogenem Serum oder Erythrozyten nahm der Hämoglobingehalt aller Erythrozytenarten ausnahmslos ab. Nach 17 Tagen war die Norm wiederhergestellt.

2) Abnorme Leukozyten: Die in meinen Versuchen auftretenden pathologischen Leukozyten waren: Die Türk'sche Reizungsform, die Plasmazellen, Myelozyten, Metamyelozyten u. a. m.

Die Türk'sche Reizungsform trat 3—7 Stunden nach der heterogenen Serum- und Erythrozytentransfusion auf und verschwand bei der ersteren nach etwa 11—12 Tagen, während sie bei der letzteren nur etwa eine Woche zu beobachten waren. Die maximale Zunahme trat bei der Serumtransfusion am 4.—7.

Tage und bei der Blutkörperchentransfusion vom 1. — 5. Tage auf.

Ab und zu fanden sich nach der Serumtransfusion auch die Plasmazellen und Myelozyten. Nach der heterogenen Blutkörperchentransfusion trat eine geringe Zahl von Myelozyten im Blutbilde auf. Diese bestanden fast der ganzen Zahl nach aus pseudoeosinophilen Myelozyten und verschwanden nach einigen Tagen.

Mehrere Stunden nach der Transfusion kamen auch Metamyelozyten zum Vorschein, die meistenteils nach einigen Tagen verschwanden, um nach weiteren drei bis vier Tagen wiederum auf einige Tage zu erscheinen.

Fast gleichzeitig mit diesen Zellen erschienen die sog. atypischen Leukozyten, deren Plasma schwach basophil färbbar ist und die eine mangelhaft entwickelte, neutrale Granula aufweisen.

Auf die Frage nach der Herkunft der obenerwähnten verschiedenen Arten von jungen Blutkörperchen können wir nur mit der Vermutung antworten, dass die Reizung der transfusierten Blutkörperchen auf das Knochenmark zu stark ist und dass als Folge dieser übermässigen Reizung unreife Leukozyten geliefert werden. Nach einigen Tagen werden indessen Reizung und Funktion des Knochenmarkes ausgeglichen, was sich durch das Verschwinden der jungen unreifen Leukozyten bemerkbar macht. Das Wiedererscheinen der jungen Leukozyten eine Woche nach der Transfusion ist auf eine Ermüdung des Knochenmarkes infolge Hyperfunktion zurückzuführen.

Bei der heterogenen Erythrozytentransfusion überwogen im Vergleich zur Serumtransfusion die abnormen Erythrozyten in Erscheinen und Verschwinden und zwar ebensowohl was die Menge, als auch was die Geschwindigkeit angeht. Das lässt sich so erklären, dass die heterogene Erythrozytentransfusion das Knochenmark stärker und dabei nur kürzere Zeit reizt als die heterogene Serumtransfusion.

Ferner kann man bei der heterogenen Blutkörperchentransfusion als interessante Erscheinung grosse Monozyten und pseudoeosinophile Leukozyten beobachten, die im Inneren der Erythrozyten phagotiziert sind. Diese Erscheinung tritt kurz nach der Operation auf und dauert einige

Tage an.

Weiter kann man schon direkt nach der Operation ein eigentümliches Gebilde beobachten, das fast ebensogross wie die Leukozyten, aber strukturlos, schwach und gleichmässig gefärbt ist.

Dieses Gebilde ist wahrscheinlich einerseits durch Schädigung der Leukozyten durch die transfusierten heterogenen Blutkörperchen, andererseits durch eine Schädigung der transfusierten Leukozyten vonseiten des Empfängerserums zustandegekommen. Am reichlichsten trifft man es gewöhnlich direkt nach der Operation, während die intakten Leukozyten in diesem Stadium relativ selten zu finden sind. Bald nach diesem Stadium nehmen diese eigentümlichen Gebilde an Zahl ab und gleichzeitig tritt eine Zunahme der normalen Leukozyten ein. Nach einigen Tagen schon ist das Gebilde nicht mehr zu beobachten.

IV. Über das Schicksal des durch die Transfusion eingeführten heterogenen Serums und der Blutkörperchen.

Landois berichtete, dass er noch 2 Tage nach der Transfusion Spuren von Blutkörkerchen des Hundes im Katzenblute nachweisen konnte und schloss daraus, dass das artfremde Blut ziemlich lange im zirkurierenden Blute erhalten werden könne.

Die Ansichten über das Schicksal des Serums nach der heterogenen Serumtransfusion sind sehr verschieden. Einige Autoren behaupten, dass das eingeführte artfremde Serum ohne Schaden im Empfängerkörper ausgenützt wird, dagegen Andere sich von dessen Schädlichkeit und Ausscheidung im Harn überzeugt haben.

Ponfick, v. Ott, Stokvis, Förster u. A. haben Pferdeblut zum Hunde transfusiert und beobachteten keine Albuminurie, soudern behaupten eine nützliche Verwertung des übertragenen Eiweisses im Empfängerkörper. Oppenheim transfusierte Pferdeblut zum Kaninchen, Friedemann und Isaac Pferdeblut zum Hunde und fanden übereinstimmend, dass nur bei einem Teile der Versuchstiere Eiweiss im Harn nachzuweisen war, während bei den übrigen nicht einmal Spuren nachweisbar waren. Heilner,

Rona und Michaelis, Ornstein u. A. injizierten Pferde- oder Kuhblut in Hunde oder Kaninchen ohne irgend eine Veränderung an den Tieren oder selbst Eiweiss im Harne nachweisen zu können. Im Gegensatz zu diesen Beobachtungen stehen die Versuchsergebnisse von Favoret, Rummo, Bordoni, Le Clainche, Remond, Mairet, Bose, Weis, Creite u. A. nach denen die Versuchstiere nach der heterogenen Serumtransfusion mehr oder weniger geschädigt werden und Eiweiss im Harn nachweisbar war.

Die Ursache dieser stark voneinander abweichenden Resultate ist wahrscheinlich in dem verschiedenen Wirksamkeits- und Reinheitsgrad des Serums zu suchen. Mita behauptet, dass die Reaktion des zu transfusierenden Serums wesentlich davon abhängen müsse, ob das Serum Toxin enthalte oder nicht.

Um das Schicksal der Blutbestandteile im Empfängerblute besser, als es bisher geschehen ist, verfolgen zu können, benutzte ich zur Transfusion einmal die Formelemente und zum anderen das vom sog. Fibringift gründlich befreite Serum.

1) Über das Schicksal des eingeführten Serums:

Um das Vorhandensein des transfusierten Hammelblutes im Kaninchenblut und auch eine Ausscheidung desselben im Urin nachzuweisen, bediente ich mich der Präzipitationsmethode. Zu diesem Zwecke verwende ich ein aktives, über 20 000 Titel aufweisendes Kaninchenserum, das durch Immunisierung eines Kaninchens mit Hammelserum gewonnen worden war.

Um das Hammelserum im Kaninchenblut sowie im Urin nachzuweisen schichtete ich das Kaninchenserum auf das Antiserum, besw. den Urin. Das Auftreten eines weissen Ringes an der Berührungsschicht wurde in der folgenden Tabelle als positiver Ausfall der Reaktion (+) eingezeichnet.

Versuch 15. Weibl. Kaninchen No. 11. Gew. 1815 g. Gesamte Blutmenge nach Jolyet und Laffont=99.9 ccm. Nach Entnahme von 10 ccm. Blut, Injektion der gleichen Menge Hammelserum (d. h. also im Verh. v. 10%).

Tabelle 15.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transf.	Hammelserumeiweiss im Kaninchenserum.				Kontrolle 0.85% ige NaCl-Lösung.	Eiweiss im Harn.
		25	100	500	1000 -fache Verdünnung.		
Jan. 17.	Vor d. Op.	–	–	–	–	–	–
18.	5 St. n. d. Op.	+	+	+	+	–	...
19.	1. Tag. n. d. Op.	...	+	+	+	–	+
20.	2. „	...	+	+	±	–	+
21.	3. „	...	+	+	+	–	+
22.	4. „	...	+	+	–	–	+
23.	5. „	...	+	+	±	–	+
24.	6. „	...	+	+	–	–	+
26.	8. „	...	+	+	–	–	±
28.	10. „	+	+	–	–	–	–
29.	11. „	+	–	–	...	–	–
30.	12. „	+	±	...	...	–	–
31.	13. „	+	–	...	...	–	–
Febr. 1.	14. „	+	–	...	...	–	–
2.	15. „	+	–	...	...	–	–
3.	16. „	+	–	...	...	–	–
4.	17. „	+	–	...	...	–	–
5.	18. „	–	–	...	...	–	–
6.	19. „	–	–	...	...	–	–

Versuch 16. Männl. Kaninchen No. 6. Gew. 3 000 g. Gesamte Blutmenge nach Jolyet und Laffont=165.0 ccm. Ohne vorherige Blutentnahme wurden 8.5 ccm Hammelserum in die Vene eingeführt. (D. h. also 5%). Untersuchung genau wie bei dem vorhergehenden Versuch.

Tabelle 16.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transf.	Hammelserumeiweiss im Kaninchenserum.				Kontrolle 0.85% ige NaCl-Lösung.	Eiweiss im Harn.
		25	100	500	1000 -fache Verdünnung.		
Jan. 19.	Vor der Op.	–	–	–	–	–	–
20.	5 St. n. d. Op.	...	+	+	+	–	+
21.	1. Tag. n. d. Op.	...	+	+	+	–	+
22.	2. „	...	+	+	+	–	+
23.	3. „	...	+	+	+	–	+
25.	5. „	...	+	+	–	–	+
26.	6. „	...	+	+	–	–	+
27.	7. „	...	+	–	...	–	+
29.	9. „	+	+	–	...	–	–
31.	11. „	+	–	...	...	–	–
Febr. 4.	15. „	+	–	–	...	–	–
6.	17. „	+	–	...	...	–	–
10.	21. „	–	–	...	...	–	–

Versuch 17. Männl. Kaninchen No. 14. Gew. 2 890 g. Gesamte Blutmenge nach Jolyet und Lafont = 158.9 ccm. Injektion von 24 ccm Hammelserum intravenös. Die Ergebnisse sind die folgenden:

Tabelle 17.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transf.	Hammelserumeiweiss im Kaninchenserum.				Kontrolle 0.85% ige NaCl-Lösung.	Eiweiss im Harn.
		25	100	500	1000 -fache Verdünnung.		
Febr. 1.	Vor d. Op.	—	—	—	—	—	—
1.	5 St. n. d. Op.	...	+	+	+	—	+
2.	1. Tag. n. d. Op.	...	+	+	+	—	+
3.	2. ,,	...	+	+	—	—	+
4.	3. ,,	...	+	+	—	—	+
5.	4. ,,	...	+	±	—	—	+
6.	5. ,,	...	+	—	...	—	+
7.	6. ,,	...	+	—	...	—	+
8.	7. ,,	+	+	—	...	—	+
9.	8. ,,	+	+	...	...	—	+
10.	9. ,,	+	—	...	...	—	±
11.	10. ,,	+	—	...	...	—	±
12.	11. ,,	+	—	...	...	—	—
13.	12. ,,	+	—	...	...	—	—
14.	13. ,,	+	...	...	...	—	—
15.	14. ,,	+	...	...	...	—	—
16.	15. ,,	+	...	...	...	—	—
17.	16. ,,	+	...	...	...	—	—
19.	18. ,,	—	...	...	...	—	—

Das 5 Stunden nach der Transfusion entnommene und 100 bis 1000 mal verdünnte Serum reagiert schon 5—30 Minuten nach der Schichtung positiv. Während das 1000 mal verdünnte Serum am 2.—3. Tage und das 500 mal verdünnte am 4.—6. Tage einen deutlichen Ring bildete, erstreckte sich die Reaktion bei dem 100 mal verdünnten Serum auf 8—9 Tage. Das 25 mal verdünnte Serum bleibt bis zum 16.—18. Tage positiv, vom 17.—19 Tage indessen verschwindet die Reaktion vollständig.

Aus obigen Tatsachen geht hervor, dass das einverleibte heterogene Serum mehrere Tage nach der Transfusion grösstenteils aus dem Blutkreislauf ausgeschieden wird und nur eine minimale Menge verhältnismässig lange im Blute zurückbleibt. Die Dauer der Ausscheidung des heterogenen Serumeiweisses blieb unbeeinflusst von der Menge des transfusierten Serums; es dauerte in sämtlichen Fällen die positive Reaktion stets bis zum 16.—18. Tage an. Vergleicht man das Verhalten des heterogenen Serums bei der Zu- und Abnahme der Erythrozyten, so ergibt sich ein interessantes Bild. Solange das heterogene Serum in der Zirkula-

tion deutlich nachweisbar ist, besteht eine fortwährende Abnahme der Erythrozyten. Beginnt dann aber das Serum in der Zirkulation abzunehmen, so fängt die Zahl der Erythrozyten an variabel zu werden und erst nach dem völligen Verschwinden des Serums zuzunehmen. (Vergl. hierzu Tabellen No. 5 und 6.) Die Erythrozyten sind also trotz der bestehenden regen Regeneration nicht imstande sich zu vermehren, solange das heterogene Serum vorhanden ist, denn dieses wirkt stark hemmend auf die Funktion der hämatopoetischen Organe.

Nachweis des Hammelserums im Harn der Versuchstiere: Am 2.—4. Tage nach der Transfusion tritt zwischen Harn und Antiserum deutliche Präzipitation auf, im weiteren Verlaufe jedoch konnte Eiweiss, unabhängig von der Menge des eingeführten Serums, durch Präzipitation nicht mehr nachgewiesen werden, während es durch die gewöhnliche Eiweissprobe, wie durch das Verfahren von Heller, mit Sulphosalicylsäure usw. noch 5—6 Tage oder noch länger nachweisbar blieb. Das hier durch Chemikalien nachweisbare Eiweiss ist aber nichts anderes als transfusiertes Serumeiweiss, denn die chemische Reaktion ist weit empfindlicher als die Serumreaktion.

2) Über das Schicksal der transfusierten Blutkörperchen:

a) Zur Durchführung der Versuche wurden die kernhaltigen Hühnerblutkörperchen zum Kaninchen transfusiert und der Verbleib derselben im zirkulierenden Blut beobachtet.

Die defibrinierten, gesunden Hühnererythrozyten wurden dreimal mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich gewaschen, darauf wurde mit physiologischer Kochsalzlösung auf die ursprüngliche Menge aufgefüllt. Die auf diese Weise vorbereitete Erythrozytensuspension wurde in die Jugularvenen der Versuchstiere transfusiert. Nach der Transfusion erfolgte mehrmalige Zählung der Kaninchen- sowie Hühnererythrozyten in bestimmten Zeiträumen unter Benutzung des Thoma-Zeiss'schen Zählungsapparates.

Versuch 18. Männl. Kaninchen No. 3. Gew. 3 315 g. Nach Blutentnahme von 45 ccm, Injektion von der aus 45 ccm Blut gewonnenen Erythrozytensuspension.

Tabelle 18.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Zahl der Kaninchen-erythrozyten.	Zahl der Hühner-erythrozyten.
Febr. 20.	Vor d. Oper.	6 445 000	–
	1 St. n. d. Op.	5 770 000	965 000
	2	–	–
	3	4 125 000	420 000
21.	24	5 375 000	47 000
22.	48	4 780 000	0

Versuch 19. Weibl. Kaninchen No. 12. Gew. 1805 g. Nach Entnahme von 30 ccm Blut Injektion der aus 20 ccm Hühnerblut gewonnenen Erythrozytensuspension.

Tabelle 19.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Zahl der Kaninchen-erythrozyten.	Zahl der Hühner-erythrozyten.
März 10.	Vor d. Oper.	7 200 000	–
11.	1 St. n. d. Oper.	6 730 000	1 340 000
	3½	5 525 000	1 010 000
	5	5 825 000	850 000
	7	4 595 000	725 000
12.	24	5 540 000	90 000
13.	48	4 765 000	0

Aus den Versuchsresultaten erhellt, dass die transfusierten Hühnerblutkörperchen gleich nach der Transfusion zerfallen und grossenteils nach den ersten 24 Stunden verschwinden. Nach 24 Stundenfanden sich nur noch 1/14 bis 1/19 der anfänglichen Zahl und nach 48 Stunden war kaum noch eine Spur von kernhaltigen Erythrozyten zu beobachten. Nur bei No. 12 waren selbst nach 48 Stunden in vielen Nativpräparaten noch einige Kerne der Hühnerblutkörperchen festzustellen.

Die hämolytische Erscheinung im Kaninchenblut: Eine Stunde nach der Injektion trat schon mittelstarke Hämolyse auf, die sich nach 3 bis 7 Stunden bedeutend verstärkte. Sie begann nach 24 Stunden schwächer zu werden und verschwand völlig nach 48 Stunden.

Aus diesen Tatsachen lässt sich schliessen, dass die Hühnererythrozyten nicht lange im Blute erhalten werden können, sondern unter hämolytischen Vorgängen vernichtet werden und nach 48—72 Stunden nicht mehr nachzuweisen sind. Auch das von den Hühnerblutkörperchen frei gewordene Hämoglobin wird im Kaninchenblut nicht lange gehalten, sondern sehr bald ausgeschieden, sodass das gelöste Hämoglobin schon nach 48 Stunden nicht mehr nachzuweisen ist.

b) Weiterhin verfolgte ich mit Hilfe der Präzipitationsmethode, unter Beobachtung bestimmter Zeitabschnitte, den Verbleib der Hammelerythrozyten sowie das Vorhandensein von Erythrozyteneiweiss im Serum.

Sieben ausgewachsenen Kaninchen wurden an jedem dritten Tage einmal 10 ccm einer 20% igen Hammelerythrozytenlösung intraperitoneal injiziert und zwar wurden im Ganzen 7—10 Injektionen an jedes Tier verabfolgt. Acht Tage nach der letzten Injektion konnten wir bei drei Kaninchen unter sieben im Serum Erythropräzipitine nachweisen. Unter den drei positiv reagierenden Tieren wiesen zwei einen Titel von über 20 000 auf, Wir haben daher die Antisera dieser beiden Tiere, deren Titel stets über 20 000 betrug, weiter in Anwendung gebracht.

Zur weiteren Ausführung meiner Versuche entnahm ich (unter Aufnahme eines Teiles in Zitratlösung) Blut von dem Kaninchen, dem Hammelerythrozyten injiziert worden waren, und teilte jenes in zwei Portionen. Die eine davon wurde mit physiologischer Kochsalzlösung dreimal gewaschen und in destilliertem Wasser gelöst und alsdann durch Zusatz von konzentrierter Kochsalzlösung isotonisch gemacht. Die andere wurde zur Ausscheidung des Serums ruhig gestellt. Die so gewonnenen Lösungen wurden unter verschiedenen Verdünnungen zum Präzipitationsversuch benützt. Durch die Versuche mit der Blutkörperchenlösung ist das Vorhandensein der etwa noch erhaltenen Hammelerythrozyten als Erythrozyteneiweiss und in dem Serum andererseits ist das Eiweiss, welches aus dem durch Zerfall der Hammelerythrozyten entsteht, nachweisbar.

Versuch 20. Männl. Kaninchen No. 16. Gew. 2 160 g. Injektion von 30 ccm Hammelerythrozytensuspension, die dreimal gut gewaschen worden war, in die Vena jugularis, nachdem die entsprechende Menge Blut (ca. 1/4 der gesamten Blutmenge) entnommen worden war. Bezüglich der Symptomatologie dieser Versuche steht das Bild genau wie bei Versuch 10 auf Seite 14.

Tabelle 20.

Datum.		Zeitpunkt n. d. Oper.	Verdünnungsgrad d. Erythrozytenlös.			Verdünnungsgrad d. Serums.				Eiweiss im Harn.
			10	50	100	5	10	50	100	
Febr	3.	Vor der Oper.	–	–	–	–	–	–	–	–
	"	1 St. n. d. Oper.	+	+	+	+	+	+	+	...
	"	2 "	+	+	+	+	+	+	+	...
	"	3½ "	+	+	+	+	+	+	+	...
	"	5 "	+	+	+	+	+	+	+	...
	"	9 "	+	+	+	+	...	...	...	...
	4.	1. Tag. "	+	±	–	+	+	+	+	+
	5.	2. "	–	–	–	+	+	+	–	+
	6.	3. "	–	–	–	+	±	–	–	+
	7.	4. "	–	...	...	+	–	–	–	...
	8.	5. "	...	...	...	+	–	...	...	–
	9.	6. "	...	...	...	±	–	...	...	–

Versuch 21. Männl. Kaninchen No. 22. Gew. 2 070 g. Injektion von 19 ccm Hammelerythrozytensuspension in die V. jugularis, nachdem die entsprechende Menge Blut (ca. 1/6 der Gesamtblutmenge) entnommen worden war. Bezüglich der Symptomatologie dieser Versuche steht das Bild genau wie bei Versuch 11 auf Seite.

Tabelle 21.

Datum.		Zeitpunkt n. d. Oper.	Verdünnungsgrad d. Erythrozytenlös.			Verdünnungsgrad d. Serums.				Eiweiss im Harn.
			10	50	100	5	10	50	100	
April	29.	Vor der Oper.	–	–	–	–	–	–	–	–
	30.	1 St. n. d. Oper.	+	+	±	+	+	+	+	...
	"	2 "	+	+	+	++	++	++	++	...
	"	3½ "	+	+	+	++	++	++	++	...
	"	5 "	+	+	±	+	+	+	+	...
	"	8 "	+	+	±	+	+	+	+	...
Mai	1.	1. Tag. "	±	± ?	–	+	+	+	–	+
	2.	2. "	–	–	–	+	+	+	–	+
	3.	3. "	–	–	–	+	+	–	–	–
	4.	4. "	...	...	...	+	±	–	...	–
	5.	5. "	...	...	...	+	±	–	...	–
	6.	6. "	...	...	...	+	–	...	...	–
	7.	7. "	...	...	...	±	–	...	...	–
	8.	8. "	...	...	...	–	–	...	...	–

Versuch 22. Männl. Kaninchen No. 23. Gew. 2 040 g. Injektion von 30 ccm Hammelerythrozytensuspension in die Vena jugularis, nachdem die entsprechende Menge Blut (ca. 1/4 der gesamten Blutmenge) entnommen worden war.

Tabelle 22.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Oper.	Verdünnungsgrad d. Erythrozytenlös.			Verdünnungsgrad d. Serums.				Eiweiss im Harn.
		10	50	100	5	10	50	100	
Mai 9.	Vor der Oper.	—	—	—	—	—	—	—	—
10.	1 St. n. d. Oper.	+	+	+	...	...	+	+	...
"	2 "	+	+	+	...	...	+	+	...
"	3½ "	+	+	+	...	...	+	+	...
"	5 "	+	+	+	...	...	+	+	...
"	7 "	+	+	+	...	...	+	+	...
"	9 "	+	+	+	...	...	+	+	...
11.	1. Tag. "	+	+	+	...	...	+	+	+
12.	2. "	—	—	—	+	+	±	—	±
13.	3. "	—	—	—	+	±	—	—	—
14.	4. "	...	...	...	+	±	—	—	—
15.	5. "	...	...	...	+	—	...	...	—
16.	6. "	...	...	...	+	-	...	...	—
17.	7. "	...	...	...	±	—	...	...	—
18.	8. "	...	...	...	—	...	...	...	—

Versuch 23. Weibl. Kanichen No. 26. Gew. 1 960 g. Injektion von 25 ccm Hammelerythrozytensuspension in die V. jugularis, nachdem die entsprechende Menge Blut (mehr als 1/4 der gesamten Blutmenge) entnommen worden war.

Tabelle 23.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Oper.	Verdünnungsgrad d. Erythrozytenlös.			Verdünnungsgrad d. Serums.				Eiweiss im Harn.
		10	50	100	5	10	50	100	
Mai 24.	3 St. n. d. Oper.	+	+	+	...	...	+	+	...
	5 "	+	+	+	...	...	+	+	...
	7 "	+	+	+	...	...	+	+	...
25.	1. Tag. "	+	+	—	...	...	+	+	+
26.	2. "	—	—	—	+	±	+	—	±
27.	3. "	—	—	...	+	±	—	—	—
28.	4. "	...	...	...	+	—	...	...	—
29.	5. "	...	...	...	+	...	...	...	—
30.	6 "	...	...	...	±	...	...	...	—
31.	7. "	...	...	...	—	...	...	...	—

In allen vier Fällen war in der Erythrozytenlösung 24—48 Stunden lang Hammelerythrozyteneiweiss nachweisbar, indessen nach 72 Stunden schon nicht mehr, d. h. das transfusierte Erythrozyteneiweiss verlässet den Erythrozytenleib gänzlich und geht zum Serum über. Diese Tatsache stimmt zeitlich genommen gänzlich mit dem mikroskopischen Befund überein, der bei Beobachtung der Hühnererythrozyten im Kaninchenblutkreislauf erhalten wurde.

Bezüglich des Hammelerythrozyteneiweisses im Serum wurde festgestellt, dass schon eine Stunde nach der Transfusion das 100 mal verdünnte Serum deutliche Präzipitationsreaktion auf Hammelerythrozyteneiweiss zeigte. Indessen wird es sehr rasch ausgeschieden, denn das eingeführte Eiweiss lässt sich im 100 mal verdünnten Serum nur noch 24 Stunden, im 50 mal verdünnten 48 Stunden, im 10 mal verdünnten 3—5 mal 24 Stunden und im 5 mal verdünnten 7—8 mal 24 Stunden nachweisen. Während sich das artfremde Serumeiweiss im Kaninchenserum 17—19 Tage lang nachweisen lässt, verschwand das artfreme Erythrozyteneiweiss schon nach ca. einer Woche aus der Blutzirkulation.

Das Erythrozyteneiweiss im Harn lässt sich schon nach einem Tage durch Präzipitation, durch chemische Reaktion aber bis zum 3. Tage nachweisen. Da das Eiweiss auf Hammelerythropräzipitin deutlich reagiert, handelt es sich hier unzweifelhaft um das transfusierte Blutkorpercheneiweiss. Die Rotfärbung des Serums durch frei gewordenes Hämoglobin aus eingeführtem Blute erschien schon eine Stunde nach der Transfusion und erreichte nach 2 bis 7 Stunden das Maximum, dann verschwand sie allmählich und war nach 48 Stunden nicht mehr erkennbar.

Das Verhältnis des Erythrozyteneiweisses zu der Erythrozytenzahl ist genau dasselbe, wie das des Serums zur Erythrozytenzahl, über welchen Gegenstand schon w. o. die Rede war. Solange das fremde Erythrozyteneiweiss sich in dem Blutkreislauf befindet, kann keine Vermehrung der Erythrozyten zustande kommen, trotzdem dieselben durch Reizung der hämatopoetischen Organe stetig neugebildet werden, weil eben hier neben der Neubildung noch die Hemmung der hämatopoetischen Organe vorherrscht.

B. Über die homologene Bluttransfusion.

I. Experimente über die Transfusion des homologenen Blutes.

Wir kennen bis jetzt 4 für therapeutische Zwecke anwendbare Transfusionsmethoden, d. h. die Transfusion von genuinem, defibriniertem und zitriertem Blut und präservierten Blutkörperchen. In Nachstehendem will ich zuerst über meine Versuche zu den vier Transfusionsmethoden und dann über deren Anwendbarkeit auf die Praxis berichten.

1) Transfusion des unveränderten Blutes.

Die Transfusion von genuinem Blute wird durchgeführt durch Verbindung der A. radialis des Spenders mit der V. mediana des Empfängers, zuweilen verbindet man auch nur die Venen von Spender und Empfänger, oder aber es wird das Blut des Spenders mittels Spritze oder Paraffinzylinder aus der Vene entnommen und daraus zur Vene des Empfängers transfusiert.

Zur Gefässverbindung bedient man sich verschiedener Instrumente (Crile, Hadda, Elsberg, Fauntheroy, Bernheim, Hepburn, Lewin, Soresi), der Carrel'schen Gefässnaht oder besonders zu diesem Zwecke zubereiteter Tiergefässe (Frank-Bähr Fleig, Payr u. A.) als Verbindungsstücke. Crile und Delbet transfusierten mit Hilfe der Gefässverbindung ohne Nebenerscheinung mit gutem Erfolge. Überdies glaubten sie sogar Hämolyse- und Agglutinationsprüfung entbehren zu können, da sich angeblich keinerlei krankhafte Symptome einstellen, selbst dann nicht, wenn die Agglutination und Hämolyse zwischen Blutkörperchen und Serum von Empfänger und Spender sehr deutlich waren. Die Gefässnaht nach Carrel ist sehr schwierig in ihrer Technik und erfordert grosse Übung. Bei schlechter Ausführung drohen Embolie und Hämolyse.

Zur indirekten Transfusion unveränderten Blutes dienen verschiedene Methoden. Goverts empfahl die Spritzmethode, nach der mittels einer Spritze das Blut aus der Vene des Spenders entnommen und direkt zum Empfänger transfusiert wird. Hier

sind weiter die Methoden von Lindmann, Bernheim, Kimpton-Brown (Zylindermethode) und von Sattlee und Hooker zu nennen.

Enderlen, Hotz, Förcke, Tuffier, Schlossmann, Tieche, Fauntheroy, Hadda, Moritz, Hepburn, Lewin, Hull empfehlen die Transfusion von unverändertem Blute als die einzigrichtige Methode. Der besondere Vorteil dieser Methode, der darin besteht, dass das Blut ganz unverändert transfusiert wird, dass namentlich wichtige Bestandteile des Serums, wie die Hormonen nach der Transfusion ihre Wirkung geltend machen müssen. Dagegen muss jedoch eingewendet werden, dass diese Methode leicht Hämolyse und Thrombose im Gefolge hat und weiterhin steht ihrer ausgedehnteren Anwendung der Nachteil entgegen, dass die Manipulationen sehr kompliziert sind und grosse technische Übung erfordern, so dass sie ganz allgemein von praktischen Ärzten kaum wird zur Anwendung gebracht werden können. Deshalb ist diese Methode auch ganz allmählich abgekommen, namentlich seitdem man bessere Wege fand.

Nach der Govert'schen Methode habe ich einen Versuch mit zwei Kaninchen angestellt, dessen Ergebnisse ich nachstehend mitteile.

Versuch 24. Männl. Kaninchen No. 101. Gewicht. 2 160 g. Entnahme von 25 ccm Blut aus der Carotis. Unmittelbar darauf wurde dieselbe Blutmenge, die aus einem anderen Kaninchen entnommen wurde, mit einer paraffinierten Spritze in die V. jugularis transfusiert.

Unmittelbar nach der Transfusion wurde die Darmperistalk leicht gesteigert. Erhöhte Atemfrequenz bemerkbar. Nach 10 Minuten war der normale Zustand wiederhergestellt.

Versuch 25. Männl. Kaninchen No. 103. Gewicht 2 000 g. Nach Blutentnahme von 25 ccm dieselbe Menge unter ganz den gleichen Verhältnissen wie im vorhergehenden Versuche transfusiert.

Während und nach der Transfusion keinerlei Veränderung.

In diesen zwei Versuchen wurde nach der Transfusion nur vorübergehend Steigerung der Körpertemperatur und Verminderung der Tagesmenge des Harnes beobachtet. Während die Zahl der Leukozyten nach der Transfusion eine zeitweise Zunahme erfährt, zeigt die Erythrozytenzahl eine Abnahme, die vielleicht auf Hydrämie zurückzuführen ist. Nach einigen Tagen ist jedoch auch hier die Norm wiederhergestellt. Die retikulären Zellen bleiben unbeeinflusst. Die Blutstrichpräparate zeigen eine relative

♂ Kaninchen No. 101. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobin-probe.	Harn. Gallenfarbstoff-probe.	Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
21/IX	Vor d. Op.	2240.	39°.0	25°	Norm.	216.	—	—	—	—	—	58	624	13.2
26		2245.	38°.5	23°	„	180.	„	„	„	„	„	57	636	14.1
28	Transfusion d. unveränderten Blutes. 25 ccm.													
„	1 st.	2160.	38°.0	24°	Norm.	...	...	...	...	„	„	57	662	11.0
„	3 st.	...	38°.8	24°	„	...	...	...	...	„	„	56	664	24.0
„	7 st.	2170.	39°.7	23°	„	...	...	...	...	„	„	52	582	20.6
29	1 Tag.	2260.	38°.8	21°	„	120	—	—	—	—	—	55	621	19.5
30	2	2190.	38°.7	23°	„	140	„	„	„	„	„	58	665	14.0
1/X	3	2185.	38°.5	22°	„	130	„	„	„	„	„	57	666	10.8
3	5	2180.	38°.8	23°	„	160	„	„	„	„	„	58	670	12.0

♂ Kaninchen No. 103. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobin-probe.	Harn. Gallenfarbstoff-probe.	Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
9/X	Vor d. Op.	1990	39°.0	20°	Norm.	210.	—	—	—	—	—	55.	752.	15.3
12	Transfusion d. unveränderten Blutes. 25 ccm.													
„	1 st.	1985.	36°.9	20°	„	180.	—	—	—	—	—	58.	766.	11.7
„	3 st.	1980.	38°.2	21°	„	...	...	...	...	„	„	55.	718.	24.7
„	7 st.	1980.	39°.6	21°	„	...	...	...	...	„	„	56.	719.	29.6
13	1 Tag.	1955.	39°.0	21°	„	90.	—	—	—	—	—	59.	764.	18.9
14	2 „	1930.	39°.0	20°	„	170.	„	„	„	„	„	58.	757.	15.8
15	3 „	1960.	39°.1	21°	„	220.	„	„	„	„	„	57.	747.	14.9
17	5 „	1990.	38°.9	20°	„	190.	„	„	„	„	„	58.	761.	15.1

24.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate. Kleine Lympho-zyten. (%)	Grosse Lympho-zyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leuko-zyten. (%)	Basophile Leuko-zyten. (%)	Türk'sche Reizungs-form. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
12.	..	43.8	6 2	44.8	3 2	0.6	1.4	0	0	—	—	—	—
9.	...	51.6	4 7	39.5	2.0	0.8	1.4	0	0	"	"	"	"
11.	...	43.6	4.8	41.2	3.2	0.6	1.6	0	0	—	—	—	—
7.	...	17.8	10.9	79 1	0.7	0.2	0.3	0	0	"	"	"	"
9.	...	27.3	3 9	66.2	2.0	0.	0.6	0	0	"	"	"	"
10.	...	35.3	4.9	55.7	1.5	0.3	1.2	0.1	0	"	"	"	"
6.	...	44.8	5.2	46.2	2 2	0.2	1.4	0	0	"	"	"	"
12.	...	47.8	7.0	40.2	4.6	0.8	1.6	0	0	"	"	"	"
14.	...	49.6	7.4	38.0	3.8	0.4	1.0	0	0	"	"	"	"

25.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resitenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate. Kleine Lympo-zyten. (%)	Grosse Lympho-zyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leuko-zyten. (%)	Basophile Leuko-zyten. (%)	Türk'sche Reizungs-form. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
10.	...	44.5	6.9	42.7	3.9	0.3	0.6	0	0	—	—	—	—
10.	...	28.2	6.2	60.4	3.2	1 2	0.8	0	0	"	"	"	"
12.	...	18.8	6.4	69.6	4.0	0.2	1.0	0	0	"	"	"	"
9.	...	19.0	5.8	71 0	3.5	0.2	0.5	0	0	"	"	"	"
8.	...	26.6	7.2	59.6	4.6	0 6	1.4	0	0	"	"	"	"
11.	...	34.4	10.3	46.8	7.0	0,3	1.1	0	0	"	"	"	"
12.	...	40.1	8.2	45.2	5.3	0.2	1.0	0	0	"	"	"	"
10.	...	45.8	7.1	41.8	4.3	0 2	0.8	0	0	"	"	"	"

Abnahme der Lymphozyten und eine ebensolche Zunahme der pseudoeosinophilen Leukozyten, welche beiden Veränderungen schon am nächsten Tage verschwanden. Andere deutliche Veränderungen kamen nicht zur Beobachtung.

2) Transfussion des defibrinierten Blutes, sowie über die Giftigkeit desselben.

Eulenberg, Landois, Ponfix und Panum transfusierten das defibrinierte Blut in die Vene des Spenders und Landois und Panum glaubten, dass dadurch komplete Blutplastik erreichbar sei. Andererseits wiesen Magendie und Köhler auf Grund Ihrer Erfahrungen darauf hin, dass die Transfusion des defibrinierten Blutes nicht ohne grosse Gefahren sei. Der Letztere besonders sprach sich eingehend über die Giftwirkung des defibrinierten Blutes aus. Seitdem sind über diese Frage verschiedene Ansichten dargelegt worden, ohne dass man zu einer Einigung hätte kommen können. Einige der wichtigsten Äussrungen nur seien hier kurz wiedergegeben:— Magendie stellte durch intravenöse Injektion von Pressaft geronnenen Blutes sogenannte Transfusionssymptome fest, wie z. B. Atemnot, Tenesmus, Diarrhoe, Blutung in der Bauch- und Brusthöhle und dem Herzbeutel. Köhler beobachtete bei der autogenen Transfusion dieselben Vergiftungserscheinungen wie bei der heterogenen Transfusion und an ihn schliessen sich die Beobachtungen von Bergmann und Moldevan an. Köhler führte diese Giftwirkung auf Zersetzung der Leukozyten des Empfängers durch transfusiertes Blut, dadurch Fibringeneratoren frei wurden, zurück. Er hielt dies also für eine Art Fermentintoxikation. Jürgensen prüfte 2 Fälle nach der Köhler'schen Methode und berichtete über zwei verschiedene Resultate, danach bei dem einen Embolie auftrat, bei dem anderen nicht. Wenn die Köhler'sche Annahme richtig ist, dann bildet das defibrinierte Blut ohne weiteres Embolieen, denn dieses Blut hat einen hohen Fermentgehalt, und dementsprechend ist die fibrinoplastische Substanz in grosser Menge vorhanden. Jürgensen sagt weiter, dass man das defibrinierte Blut als dem unveränderten Blut ganz gleichartig betrachten kann, da durch das lange Stehenlassen bei Zimmertemperatur das defibrinierte Blut mit der Fermentfunktion seine Giftigkeit verliert. Ponfik

sagt, dass diese Giftwirkung für das defibrinierte Blut nicht spezifisch ist, denn auch bei der Transfusion von homologenem, unverändertem Blute treten Symptome von Blutvergiftung auf.

Rosenberger wies durch Experiment nach, dass man die Giftwirkung bei der Transfusion des defibrinierten Blutes vermeiden kann, wenn man ganz langsam transfusiert. Dumas, Prevost, Panum, Ponfik, Landois u. A. sprechen sich sämtlich gegen die Annahme einer Fermentvergiftung aus.

Die Ursache für die Verschiedenheit in diesen Angaben ist darauf zurückzuführen, dass die giftigen Bestandteile des Blutes sehr unbestimmt auftreten und leicht verschwinden, daher haben sich Edelberg, Schulz, Fuld, Morawitz, Moldevan, Ichikawa, Tanaka u. A., denn auch für eine Vermeidung der Transfusion frischen defibrinierten Blutes ausgesprochen.

Um nun das Vorhandensein der Giftwirkung des defibrinierten Blutes zu verdeutlichen und deren Natur zu bestimmen, stellte ich die folgenden Versuche an:

Versuch 26. Blutentnahme aus einem Kaninchen. Defibrinierung dieses Blutes und Transfussion von 5 bezw. 20 bezw. 10 ccm zu den Kaninchen No 62 (Körpergewicht 1 840 g.), No. 63 (Körpergewicht 1 600 g.) und No. 64 (Körpergewicht 2 020 g.) in die Ohrevenen. Bei allen Kaninchen stellten sich alsbald Krämpfe ein, worauf die Tiere bald verendeten.

Versuch 27. Abermals wurde Blut aus einem Kaninchen entnommen und nach Defibrinierung zu zwei Kaninchen transfusiert. Kaninchen No. 46 (Körpergewicht 1 620 g.) und Kaninchen No. 47 (Körpergewicht 1 850 g.). Der Erfolg war derselbe wie im vorhergehenden Versuche.

Versuch 28. Zwei Kaninchen, No. 71 (Körpergewicht 1 920 g.) und No. 72) (Körpergewicht 2 100 g.). Das entnommene Blut (20 ccm) wurde defibriniert und alsdann autogene Bluttransfsusion ausgeführt. Der Erfolg war derselbe wie in den vorhergehenden beiden Versuchen.

Versuch 29. Blutentnahme in einer Menge von ca. je 10 ccm. Defibrination dieses Blutes. Alsdann wurden je 5 ccm des einen dem anderen transfusiert. Der Erfolg waren diesmal schwere Symptome, wie Atemnot, allgemeines Körperschütteln Unruhe, Abfall der Körpertemperatur. Wenn aber dasselbe defibrinierte Blut nachdem es zwei Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen worde war, abermals in gleicher Dosis injiziert wurde, traten keinerlei derartige Vergiftungssymptome mehr ein.

Versuch 30. Zur Verdeutlichung der Giftwirkung des defibrinierten Blutes im zeitlichen Verhältnisse nach der Blutentnahme, entnahm ich 170 ccm Blut aus drei Kaninchen, defibrinierte es und führte die Versuche wie nachstehend dargestellt aus.

Kanin. No.	Körpergew.	Injektionsmenge.	Alter des defibr. Blutes.	Symptome n. d. Injektion
53a	2 305 g	15 ccm	unmittelb. nach.	Extus m. typ. Sympt.
53b	2 240	20	1 Stunde	Typ. Sympt. Erhol. n. 1 Stunde.
49a	1 930	25	3 "	leicht. Sympt. Erh. schnell.
49b	2 170	30	7 "	Atemnot, sehr leichter Krampf.
54a	2 315	30	14 -7 Stunden	keinerlei
54b	1 890	30	14 i. Eiskammer	Symptome.

Versuch 31. Entnahme von 170 ccm Blut aus 2 Kaninchen. Defibrination desselben. Ausführung wie im vorigen Versuche. Erfolg nachstehend.

Kanin. No.	Körpergew.	Injektionsmenge.	Alter des defibr. Blutes.	Syptome n. d. Injektion.
67a	1 780 g	10 ccm	unmittelb. nach.	Exitum m. typ. Sympt.
67b	1 965	40	7 Stunden	Atemnot und Zittern
50	2 225	40	14 "	keine Symptome.

Versuch 32. Entnahme von 25 ccm Blut eines Kaninchens. Defibrination. In zwei Teile geteilt, davon der eine bei Zimmertemperatur eine halbe Stunde stehen gelassen, der andere auf 40°C. erwärmt wurde. Alsdann wurden von beiden Teilen je 10 ccm zu zwei Kaninchen No. 36 (Körpergewicht 1 660 g) und No. 39 (Körpergewicht 1 720 g) transfusiert. Nach Transfusion des ersteren Teiles waren die Vergiftungssymptome deutlich. Nach Injektion des letzteren trat nur leichte Atemnot auf.

Versuch 33. Entnahme von 150 ccm aus drei Kaninchen. Defibrination. Ausführung des Versuches wie bei dem vorhergehenden Versuche.

Kanin. No.	Körpergew.	Injekt. von auf 40°C. erwärmtem, 30′ stehengelassenen defibrinierten Blutes.	Injekt. des 30 Min. bei Zimmertemp. stehengelassenen Blutes.	Symptome.
61a	2 410 g		20 ccm	Typ. Sympt.
61b	2 300		20	do.
65a	1 875	20 ccm		leicht. Atemnot.
48	2 400	20		fast ohne Sympt.
65b	2 225	25		do.
65c	2 130	30		leichte Atemnot.
66	1 980	32		do. und Zittern

Aus den Versuchen ergibt sich ohne Zweifel, dass das defibrinierte Blut selbst bei autogener Bluttransfusion stark giftig ist. Die letale Dosis habe ich selbst nicht bestimmt. Nach den Angaben aus der Literatur liegt die Grenze zwischen 3.0 und 5.0 ccm. Die Giftwirkung verschwindet aber nach einer gewissen Zeitdauer oder mit der Erwärmung. Wie aus den Versuchen No. 33, 34 und 35 hervorgeht, ist die Giftwirkung nach Erwärmung auf 40° C. schwächer als bei dem nicht erwärmten.

Zur Beobachtung des Blutbildes nach der Transfusion von durch Erwärmen entgifteten defibrinierten Blutes habe ich zwei Versuche mit Autotransfusion angestellt.

Versuch 34. Männliches Kaninchen No. 55. Gewicht 2200 g. Entnahme von 25 ccm Blut. Defibrination. Erwärmung auf 40° C. auf 30 Minuten. Rücktransfusion. Nach 5 Minuten trat leichte Atemnot und Zittern des Körpers auf, nach 30 Minuten erholten sich die Tiere jedoch vollständig. Die eingetretene Störung der Fresslust war nur von kurzer Dauer. (vgl. Tabelle 29).

Versuch 35. Weibliches Kaninchen No. 56. Gewicht 2125 g, Nach Entnahme von 32 ccm Blut und Defibrination desselben wurde es während einer halben Stunde auf 40° C. erwärmt und rücktransfusiert. 5 Minuten nach der Transfusion trat für nur kurze Dauer Atembeschleunigung ein. (vgl. Tabelle 27).

Zur genaueren Beobachtung der Veränderungen des Blutbildes nach der Transfusion von durch Stehenlassen in der Eiskammer entgifteten defibrinierten Blutes, transfusierte ich eine möglichst grosse Menge desselben um die Veränderungen zu verdeutlichen.

Versuch 36. Weibliches Kaninchen No. 19. Gewicht 2380 g. Entnahme von 30 ccm Blut aus der linken A. carotis, alsdann intravenöse Transfusion von 30 ccm des defibrinierten Blutes, erhalten durch Entnahme aus drei anderen Kaninchen und das 16 Stunden lang in der Eiskammer gestanden hatte. Nach der ersten Transfusion, wurde abwechselnd Blut entnommen und transfusiert, bis die Menge von 110 ccm erreicht war. Unmittelbar nach der Transfusion zeigten sich erhöhte Darmperistaltik, Erregung und erhöhte Atemfrequenz, nach 15 Minuten jedoch verschwanden diese Symptome wieder. Die Fresslust war verschlechtert, die Harnmenge vermindert, Leukozytose nachweisbar. Das Blutbild war jedoch gänzlich unverändert. (vgl. Tabelle 28).

Versuch 37. Weibliches Kaninchen No. 30. Gewicht 1 940 g. Das aus drei anderen Kaninchen entnommene Blut wurde defibriniert, 15 Stunden in der Eiskammer stehen gelassen, alsdann auf Körpertemperatur erwärmt und 30 ccm zu dem erstgenannten Tiere transfusiert.

♂ Kaninchen No. 55.

Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Köpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
20/XII	Vor d. Op.	2070.	38°.6	15°.c	Norm.	220	—	—	—	—	—	53.	6.12	12.6
21		2140.	38°.7	10°.	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.07	12.7
22		2095.	38°.5	12°.	,,	260	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.19	13.4
23		2200.	Operation.											
,,	1 st.	2200.	39°.6	12°.	Norm.	200.	—	—	—	—	—	52.	5.84	10.5
,,	3 ,,	2195.	39°.7	12°.	,,	...	...	...	...	,,	,,	47.	5.48	12.6
,,	5 ,,	2200.	40°.1	14°.5	,,	...	...	...	...	,,	,,	46.	5.70	10.6
,,	7 ,,	2165.	39°.1	13°.5	,,	...	...	...	..	,,	,,	44.	4.85	26.6
24	1 Tage	2193.	38°.6	14°.	,,	130	—	—	—	,,	,,	49.	5.85	21.6
25	2 ,,	2155.	38°.4	13°.5	,,	210	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.72	23.9
26	3 ,,	2160.	38°.4	15°.	,,	250.	,,	,,	,,	,,	,,	51	6.03	11.6
27	4 ,,	2165.	38°.4	16°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.01	11.4
28	5 ,,	2170.	38°.3	11°.	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.03	12.9
29	6 ,,	2215.	38°.7	7°.	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	5.98	12.1
30	7 ,,	2260.	38°.7	6°.	,,	250.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.19	13.2
31	8 ,,	2305.	8°.6	5°.5	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.11	13.1
1/1'21	10 ,,	2285.	38°.5	7°.	,,	240.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.16	14.4
4/	12 ,,	2290.	38°.6	7°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.18	14.2

26.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lympho-zyten. (%)	Grosse Lympho-zyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eoziophile Leuko-zyten. (%)	Basophile Leuko-zyten. (%)	Türk'sche Reizungs-form. (%)	Myelozyten. (%	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punk-tierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
8.	...	56.2	6.8	30.2	2,8	0.8	3.2	0	0	—	—	—	—
9.	...	57.0	6.2	31.0	2.4	0.9	2.8	0	0	"	"	"	"
6.	...	56.2	8.0	26.4	4 2	1.0	4.2	0	0	"	"	"	"
	...												
8.	...	38.0	6 2	48.2	2.8	1.0	4.2	0	0	—	—	—	—
9.	...	12,8	2.8	79.7	1.6	2.2	2.8	0	0	"	"	"	"
8.	...	20.7	4 3	70 9	1 6	0.4	2.0	0	0	"	"	"	"
6.	...	15.3	4.8	74.4	3 4	0.3	1.6	0	0	"	"	"	"
12.	...	34.2	6.6	48.4	6 0	0.8	4.0	0	0	"	"	"	"
14.	...	46.5	6.0	36.3	6.2	0,3	4 5	0	0	"	"	"	"
12.	...	55.6	4.8	32.4	1.6	0.4	3.2	0	0	"	"	"	"
15.	...	47 4	6.0	38.4	3.6	0.8	3.8	0	0	"	"	"	"
14.	...	55.2	5.4	30.6	2,2	1.4	5.2	0	0	"	"	"	"
9.	...	47.5	7.5	34.3	4.4	0.4	5.8	0	0	"	"	"	"
9.	...	54.0	6.6	31.6	3.0	0.4	4 4	0	0	"	"	"	"
9.	...	48.8	6.6	36.2	2.8	0.8	4.8	0	0	"	"	"	"
10.	...	51.2	6.8	34.4	2.6	0.8	4.2	0	0	"	"	"	"
9.	..	50.2	6.0	38.8	1.6	1.0	2.4	0	0	"	"	"	"

♀ Kaninchen No. 56. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
28/XI	Vor d. Op.	2130.	38°.7	17°.0	Norm.	240.	—	—	—	—	—	55.	6.56	12.4
29		2195.	38°.9	15°.	,,	370	,,	,,	,,	,,	,,	54.	6.68	12.8
30		2080.	38°.9	13°.5	,,	220	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.69	13.9
1/XII		2090.	38°.6	19°.	,,	320	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.62	12.2
2		2125.		Operation.							,,			
,,	1 st.	2110.	38°.3	18°.	Norm.	260.	—	—	—	,,	,,	54	6.60	9.1
,,	3 ,,	2105.	39°.1	16°.	,,	...	...	...	...	,,	,,	51.	5.83	12.9
	7 ,,	2120.	39°.4	15°.	,,	...	...	...	...	,,	,,	46	51.2	25.2
3	1 Tage	2030,	39°.0	13°.5	,,	170.	—	—	—	,,	,,	50.	52.6	21.5
4	2 ,,	2075.	38°.7	16°.5	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	62.0	15.4
5	3 ,,	2140.	38°.8	16°.5	,,	270.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	62.4	11.4
6	4 ,,	2035.	38°.6	16°.	,,	310	,,	,,	,,	,,	,,	51.	63.0	10.7
7	5 ,,	2060.	38°.9	14°.	,,	240.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	62.7	19.1
9	7 ,,	2070.	38°.9	16°.	,,	260.	,,	,,	,,	,,	,,	52	62.0	16.7
10	8 ,,	2120,	38°.7	11°.	,,	320.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.33	15.6
11	9 ,,	2080.	38°.8	14°.	,,	360	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.51	16.8
12	10 ,,	2075.	38°.7	15°.	,,	370.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.45	12.1
14	12 ,,	2095.	38°.6	11°.	,,	260.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.49	11.7

27.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
11.	...	54.6	5 6	36.8	0.6	0 4	2.0	0	0	—	—	—	—
9.	...	54.0	6.8	44 2	1.6	0 4	3.0	0	0	„	„	„	„
8.	...	49.4	6.6	39.2	0.8	0.6	3 4	0	0	„	„	„	„
8	...	41.8	6.8	45.8	1.6	0.8	3.2	0	0	„	„	„	„
								0					
10.	...	45.8	2.4	48.2	0.2	0.2	3.2	0	0	—	—	—	—
10.	...	15.9	2.7	79.4	0 7	0 2	1 0	0	0	„	„	„	„
9.	...	32.6	7.6	53.2	1,4	0.2	5 0	0	6	„	„	„	„
12.	...	38.4	6.6	60 2	1.0	0.4	3.4	0	0	„	„	„	„
10.	...	19.2	5.5	71 0	1.1	0 3	2 9	0	0	„	„	„	„
10.	...	46.8	4.6	45.2	0.6	0 2	2.6	0	0	„	„	„	„
10.	...	29.6	9 2	51.8	3 2	0.2	6.0	0	0	„	„	„	„
11.	...	25 2	8 2	55.8	1.0	1.0	8 8	0	0	„	„	„	„
12.	...	23.6	7.8	59 6	1.2	0.4	7.3	0	0	„	„	„	„
12.	...	26.2	6.6	58.6	1.5	0.6	6.3	0	0	„	„	„	„
11.	...	29.0	7.6	47.6	2 0	0.6	13 2	0	0	„	„	„	„
12.	...	41.2	6.8	44 2	1.5	0.6	5.6	0	0	„	„	„	„
10,	...	38.2	6.6	47.8	1 6	1.0	4 8	0	0	„	„	„	„

♀ Kaninchen No. 19. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
18/VII	Vor d. Op.	2450.	38.8°	27°.0	Norm.	280.	—	—	—	—	—	50.	5.57	15.0
19		2540.	39.0°	27°.	,,	260.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.59	13.5
20		2490.	39.2°	26°.	,,	310.	,,	,,	,,	,,	,,	50,	5.58	11.3
21		2520.	38.9°	27°.	,,	350.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.65	12.6
23		2505.	39.1°	27°.5	,,	260.	,,	,,	,,	,,	,,	50,	5.51	15.0
24		2505.	39.1°	27°.5	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.37	14.8
25		2485.	Operation.											
,,	1 st.	2475.	39.2°	28°.	Norm.	180.	—	—	—	—	—	54.	6.54	12.9
,,	3	2415.	39.6°	29°.	,,	,,	...	...	...	,,	,,	54,	6.49	18.6
,,	5	2355.	39.4°	30°.	,,	,,	...	...	...	,,	,,	54.	6.40	17.8
,,	7	2380.	39.4°	30°.	,,	,,	...	...	..	,,	,,	54.	6.48	21.9
26	1 Tage	2320.	39.1°	28°.	,,	150.	—	—	—	,,	,,	54	6.39	19.8
27	2 ,,	2380.	39.0°	28°.	,,	170.	,,	,,	,,	,,	,,	52	6.05	13.9
28	3 ,,	2420.	39.5°	25°.	,,	310.	,,	,,	,,	,,	,,	54.	6.31	19.9
29	4 ,,	2450.	39.4°	25°.	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	48.	5.60	17.0
30	5 ,,	2420	39.3°	28°.	,,	200	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.24	20.5
31	6 ,,	2415.	39.4°	27°.	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.12	17.9
1/VIII	7 ,,	2400.	39.5°	27°.	,,	290.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.98	21.4
2	8 ,,	2420.	39.4°	27°.	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	53	6.31	16.4
3	9 ,,	2455.	39.5°	29°.	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.37	14.7
4	10 ,,	2365.	39.5°	27°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	54	6.43	14.2
5	11 ,,	2355.	39.6°	25°.	,,	220	,,	,,	,,	,,	,,	54	6.41	14.5
6	12 ,,	2350.	39.3°	25°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	57.	7.05	14.2
7	13 ,,	2370.	39.4°	25°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	57	7.02	12.4
8	14 ,,	2355.	39.6°	27°.	,,	2[illegible]0.	,,	,,	,,	,,	,,	58.	7.31	14.1
9	14 ,,	2405.	39.5°	27°.	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.07	13.4
10	16 ,,	2365.	39.4°	28°.	,,	280	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.86	15.5
11	17 ,,	2385.	39.3°	28°.	,,	260	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.77	16.3
12	18 ,,	2475.	39.3°	28°.	,,	200	,,	,,	,,	,,	,,	48	5.50	15.2
13	19 ,,	2445.	39.4°	28°.	,,	250,	,,	,,	,,	,,	,,	48.	5.38	23.4
14	20 ,,	2450.	39.2°	28°,	,,	140.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.86	17.5
15	21 ,,	2480.	39.2°	25°.	,,	150.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.44	18.4
16	22 ,,	2375.	39,3°	25°.	,,	200	,,	,,	,,	,,	,,	51.	5.99	17.9
17	23 ,,	2320.	39.2°	26°.	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.54	21.1
18	24 ,,	2375.	39.4°	26°.	,,	120	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.32	18.0
19	25 ,,	2375.	39.4°	25°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.20	19.3
20	26 ,,	2320.	39.3°	24.5°	,,	240	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.39	21.6
21	27 ,,	2375.	39.4°	24°.	,,	230	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.22	18.7
22	28 ,,	2395.	39.5°	25°.	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.31	19.4
23	29 ,	2425.	39.4°	25.5°	,,	230	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.08	18.9
24	30 ,,	2420.	39.4°	27.5°	,,	250.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.73	14.7
25	31 ,,	2455.	39.0°	26°.	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,	50.	5.46	16.2
27	33 ,,	2395.	39.2°	27°.	,,	220.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.83	16.1
28	34 ,,	2390.	39.3°	26°.	,,	130.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.02	16.5
29	35 ,,	2390.	39.3°	26.5°	,,	120.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.01	14.3
30	36 ,,	2420.	39.3°	27°.	,,	140.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.01	14.6

28.

Retikulierte Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
10.	...	44 8	5.8	45 0	1.4	0.2	2.8	0	0	—	—	—	—
9	...	49.6	5.2	42 2	0.6	0.2	2.2	0	0	,,	,,	,,	,,
12.	...	41.0	6.8	46.4	1.4	0.4	3.2	0	0	,,	,,	,,	,,
11.	...	40.6	6.4	48.8	1.4	0.6	2.2	0	0	,,	,,	,,	,,
12.	...	47.1	4.9	44.0	1.2	0.4	2 3	0	0	,,	,,	,,	,,
12.	...	47.2	6.8	40.2	1.8	0 6	3.4	0	0	,,	,,	,,	,,
14.	...	39.2	5 2	52.0	1.2	0.8	1.0	0	0.4	—	—	—	+
12.	...	31.2	7.8	54.0	5.2	0.4	1.4	0	0	,,	,,	,,	—
18.	...	23 4	8.8	58.8	6.4	0	2.4	0.2	0	,,	,,	,,	,,
17.	...	24.7	9.6	59.4	4.0	0	2.1	0.2	0	,,	,,	,,	,,
19.	...	34 8	7.4	49 7	3.6	1.8	2.6	0.4	0	,,	,,	,,	,,
19.	...	35.4	7.6	50.4	3 0	1.2	2.4	0	0	,,	,,	,,	,,
18.	...	24.8	9.6	58.0	3.4	0 8	3.2	0.2	0	±	,,	,,	,,
20.	...	31.4	6.4	55.0	3.4	1.2	2.4	0.2	0	—	,,	,,	,,
21.	...	27.6	8.2	54 8	5.4	1.4	2 2	0.4	0	,,	,,	,,	,,
22.	...	38.2	5.2	53.6	2.2	0.4	0.4	0	0	,,	,,	,,	,,
21.	...	37.0	6.8	51.4	2 0	0.4	2 2	0 2	0	,,	,,	,,	,,
21.	...	31 8	6.6	56.6	2.4	0.8	2.6	0.2	0	,,	,,	,,	,,
28.	...	31.2	7.0	57.6	2.2	0.6	1.4	0	0	—	—	—	—
24	...	44.2	7.8	44.4	1.8	0.8	1 0	0	0	+	,,	,,	,,
25.	...	42.0	7.4	46 3	1 4	0.4	2 2	0	0	+	±	,,	,,
23.	...	37.7	8.5	48.5	3.c	0 5	1 7	0	0	±	±	,,	,,
26.	...	44.6	7 4	42.8	2 2	0.6	2.4	0	0	±	±	,,	,,
31.	...	40.2	7.6	45.2	2.2	0 4	4.2	0.2	0	±	±	,,	,,
29.	...	45.6	7.6	40.0	3 0	0	3.8	0	0	±	±	,,	,,
52.	...	45 3	7.4	41.6	3.3	0.4	2.0	0	0	+	+	,,	,,
61.	...	37.2	8.7	48.2	3 2	0.4	2.4	0	0	+	+	,,	,,
68.	..	36.6	7.6	51.2	2 2	0.6	1.8	0	0	+	+	,,	,,
56.	...	38.2	8.6	48 6	22.	0.4	2.0	0	0	+	+	,,	,,
63.	...	40.6	6.8	47.2	2.0	1.0	2.4	0	0	+	+	,,	,,
59.	...	36.6	7.2	51.6	2.2	0 6	1.8	0	0	+	+	,,	,,
61.	...	27 0	6.4	62.6	1.4	1.0	1.4	0.2	0	++	+	,,	,,
53.	...	30.4	6.2	59.1	1.5	0.9	1.7	0.2	0	++	+	,,	,,
41.	...	31.6	8.8	54.2	3 4	1 0	1.0	0	0	++	±	,,	,,
40.	...	33 6	6 2	56 4	2.0	0.2	1 6	0	0	+	∓	,,	,,
34.	...	35.0	7.0	52.0	2.2	0.6	3 0	0.2	0	±	—	,,	,,
34.	...	31 7	5 1	59.9	1.6	0 2	1.4	0	0	±	,,	,,	,,
31.	...	28.4	7 8	56.4	4.2	0 8	2.4	0	0	—	,,	,,	,,
33.	...	27.0	7.2	57.8	3 8	0.6	3 6	0	0	,,	,,	,,	,,
19.	...	32.2	5.0	57.6	2 0	0.2	3.0	0	0	,,	,,	,,	,,
16.	...	35.4	8.2	50.2	2.4	1.2	2.4	0	0	,,	,,	,,	,,
18.	...	32.8	5,8	56.2	2.4	1 2	1.6	0	0	,,	,,	,,	,,
14.	...	27.2	7.4	59.8	2.6	1.6	1.4	0	0	,,	,,	,,	,,
12.	...	35.2	6 4	52.4	2.0	0 8	3 0	0	0	,,	,,	,,	,,
11.	...	30.4	6.4	58 2	1.2	1 2	2 6	0	0	,,	,,	,,	,,

♀ Kaninchen No. 30, Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
15/VII	Vor d. Op.	1880.	39.4°	25°.	Norm.	240.	—	—	—	—	—	54.	6.08	6.8
17		1940.	39 5°	26°.	,,	150	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6 00	7.2
18		1955.	38.9°	26°.	,,	260	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.02	7.8
19		1960.	38.9°	27°.	,,	260	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.07	8.2
20		1980.	38.9°	27°.	,,	290.	,,	,,	,,	,,	,,	54	6.08	7.8
21		1995.	39 0°	27°.	,,	240	,,	,,	,,	,,	,,	54	6 08	8.4
22		1970.	Operation.											
,,	1 st.	1965.	39.5°	27.5°	...	150.	—	—	—	—	—	51.	6.12	5.8
,,	3 ,,	1960.	39.9°	27.5°	...	...	...	...	...	,,	,,	50.	5.49	4.6
,,	5 ,,	1955.	39.2°	28°.	...	...	...	...	...	,,	,,	50.	5.54	8.2
,,	7 ,,	1940.	39.2°	28°.	Weich.	..	...	...	...	,,	,,	49.	5.07	8.7
23	1 Tage	1875.	38.9°	21 5°	Weich.	150	—	—	—	,,	,,	50.	5.46	10.1
24	2 ,,	1885.	39.1°	28°.	Norm.	210.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.53	8.4
25	3 ,,	1845.	39.2°	28°.	,,	180	,,	,,	,,	,,	,,	51.	5.62	6.6
26	4 ,,	1860.	39.0°	30°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	51,	5.83	8.1
27	5 ,,	1875.	38.9°	28°.	,,	130.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.72	7.3
28	0 ,,	1845.	38.9°	25°.	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.81	9.2
29	7 ,,	1840.	39.0°	26°.	,,	140.	,,	,,	,,	,,	,,	50	5.71	8.0
30	8 ,,	1860.	38.9°	27°.	,,	130.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	5.83	8.8
31	9 ,,	1905.	39.2°	27°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	5.85	7.6
1/VIII	10 ,,	1880.	39.0°	27.5°	,,	250.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.96	7.7
2	11 ,,	1910.	39.3°	27°.	,,	150.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	6.06	8.5
3	12 ,,	1945.	39.5°	29°.	,,	200	,,	,,	,,	,,	,,	51	6.02	7.5
4	13 ,,	1890.	39.1°	27°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.14	6.7
5	14 ,,	1895.	39.0°	25°.	,,	120	,,	,,	,,	,,	,,	59.	6.18	8.1
6	15 ,,	1820.	39.2°	25°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6 24	8 3
7	16 ,,	2020.	39.0°	25°.	,,	120	,,	,,	,,	,,	,,	55,	6.41	8.2
8	17 ,,	1895.	39.0°	27°.	,,	270.	,,	,,	,,	,,	,,	57.	6 62	7.2
9	18 ,,	1875.	39.2°	27°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	57	6.55	7.6
10	19 ,,	1865.	39.4°	28°.	,,	170	,,	,,	,,	,,	,,	57.	6 47	8.1
11	20 ,,	1835.	39.0°	28°.	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	54	6 18	7.8
12	21 ,,	2035.	39.2°	28°.	,,	130.	,,	,,	,,	,,	,,	56	6.45	6.9
13	22 ,,	2015.	39.3°	28°.	,,	190.	,,	,,	,,	,,	,,	55	6.39	8.0
14	23 ,,	1995.	39 2°	28°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	56	6 60	7.9
15	24 ,,	2065.	39.2°	25°.	,,	110.	,,	,,	,,	,,	,,	54.	6.42	8.1
16	25 ,,	1950.	39.1°	25°	,,	130	,,	,,	,,	,,	,,	54	6.49	9.6
17	26 ,,	1910.	39 2°	26°.	,,	90.	,,	,,	,,	,,	,,	55	6.59	9.2
18	27 ,,	1920	39.1°	26°.	,,	120	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.61	9.5
19	28 ,,	1945.	39 0°	25°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	54	6.63	10 9
20	29 ,,	1945.	39.1°	25°.	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	54	6 55	9 3
21	30 ,,	1930	39 0°	24°.	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	54.	6.52	9.7
22	31 ,,	1950.	39 1°	25°.	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	54.	6 39	9.4
23	32 ,,	2005	39 1°	25.5°	,,	140	,,	,,	,,	,,	,,	54.	6.48	9.9
24	33 ,,	2030,	39.2°	28°.	,,	190.	,,	,,	,	,,	,,	54	6 36	10.9
25	34 ,,	2040,	39.1°	26°.	,,	190.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	63.8	9.8
27	36 ,,	2025	39 1°	27°.	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	6.14	8.6
28	37 ,,	2040.	39 0°	26°.	,,	120.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6 29	8.7
29	38 ,,	2050.	39.0°	26.5°	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.19	7.9
30	39 ,,	2085	38.9°	27°.	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	51	6 15	7.8

29.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophil Erytsozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten. (%)	Kernhaltige Erythrozyten.
11.	. .	43.8	4.6	50.2	0.6	0.2	(.6	0	0	—	—	—	—
9.	...	56.4	4.6	36.4	0.6	0.2	1.8	0	0	„	„	„	„
8.	...	58.4	4.8	34.2	0.6	0.4	1.6	0	0	„	„	„	„
9.	...	55.0	4.2	36.8	0.6	0.8	2.6	0	0	„	„	„	„
8.	...	62.6	4.8	306.	0 6	0.4	1.0	0	0	„	„	„	„
10		55 8	5.0	36.2	0.6	0 8	1.6	0	0	„	„	„	„
...	...	40.4	2.4	55.6	0.8	0.8	0.8	9	0	—	—	—	—
14.	...	24 8	2.0	72 0	0.0	1.0	0.0	0	0.2	„	„	„	„
14.	...	16 5	1.3	81.5	0.3	0.4	0.3	0	0	„	„	„	„
12.	...	19.4	3.6	74.8	0.8	0.0	0.8	0.2	0	„	„	„	„
18.	...	29.4	4.0	62 6	2.0	0.6	2.0	0	0	„	„	„	„
28.	...	33.4	4 8	58.0	2.4	0.6	2.4	0	0	„	„	„	„
23.	...	48.2	4 8	42 2	2.2	1.2	2.2	0.2	0	„	„	„	„
31.	...	29.4	5 6	60.4	0.8	0.4	0.8	0.4	0	„	„	„	„
21.	...	40.8	4 6	50.2	1.8	1.0	1.8	0.4	0	„	„	„	„
19.	...	49 8	4.2	40.9	2.8	0·7	2.8	0.2	0	±	„	„	„
21.	...	43.8	4.8	47.2	2.4	0 6	2.4	0	0	+	„	„	„
24.	...	48.9	5.3	40.5	3.1	0.9	3.1	0	0	±	„	„	„
32.	...	49.2	4.6	43.4	0.8	0.8	1.0	0.2	0	„	„	„	„
27.	...	48.0	6.2	40.4	2 6	0.6	2.2	0	0	±	„	„	„
42.	...	49.0	7.2	39.8	1.4	0 4	2.0	0.2	0	±	∓	„	„
41.	...	38.5	5.2	52.8	1.0	0.5	2.0	0	0	±	∓	„	„
37.	...	45.8	6.6	43.6	1 2	0.4	2.0	0.4	0	+	±	„	„
34	...	39.0	6.2	51.0	1.0	0.6	2.0	0	0	+	±	„	„
38.	...	46.5	5.7	43 5	1.5	0.8	2.0	0	0	±	±	„	„
36.	...	51.0	5.7	38.5	1.5	1.0	2.0	0.2	0	+	±	„	„
32.	...	44.0	6.8	44.4	1.2	1.6	2.0	0	0	±	∓	„	„
30.	...	38.2	5.2	53 2	1.2	1.0	1.2	0	0	±	∓	„	„
33.	...	55.0	5.5	36.1	1.0	1.2	1.2	0	0	+	±	„	„
35.	...	45.1	8.8	40.8	1.7	2.0	1.4	0	0	+	±	„	„
34.	...	47.8	7.8	38.4	2.0	1 6	2.2	0.2	0	+	+	„	„
36.	...	43.7	8 5	40 7	2.5	1.8	2.8	0	0	+	+	„	„
41.	...	45.8	6.6	42.4	1.4	1.8	2.0	0	0	+	+	„	„
37.	...	54.8	6.8	33.6	1.8	1.8	1.2	0	0	+	+	„	„
39.	...	36.6	6.0	53.4	1.4	1.2	1.2	0.2	0	+	+	„	„
27.	...	27.4	7.0	58.8	1.4	2.8	2.4	0.2	0	+	+	„	„
14.	...	36.8	5.8	42.4	1.6	2.2	0.8	0.4	0	+	±	„	„
15.	...	46.1	4.9	45.4	1.3	1.0	1.3	0	0	±	±	„	„
17.	...	43 1	7.8	41.7	3.1	0.9	3.4	0	0	±	∓	„	„
20.	...	48.4	5.8	43.8	0 6	1.0	0.4	0	0	±	—	„	„
29.	...	55.0	6.8	35.8	1.2	1.8	0.4	0	0	±	„	„	„
19.	...	37.8	7.8	47.4	1.4	1.8	1.8	0	0	±	„	„	„
15.	...	3.66	6.8	51.6	1 2	1.8	2.0	0	0	±	„	„	„
14.	...	39 8	7.6	48.6	1.2	0 6	2.0	0.2	0	±	„	„	„
12.	...	48.2	5.8	41 2	1 2	1.6	2.0	0	0	±	„	„	„
12.	...	32.4	5.4	57.2	1.8	1,4	1.8	0	0	—	„	„	„
14.	...	52.2	7.4	37.2	1.2	0.6	1.4	0	0	—	„	„	„
12.	...	35.6	5.6	55.0	1.0	0.6	2.2	0	0	—	„	„	„

Unmittelbar nach der Transfusion zeigten sich dieselben Symptome wie im vorhergehenden Versuche. Sonst nichts Besonderes. Das Tier erholte sich nach 20 Minuten vollständing. (vgl. Tabelle 29)

In den ersten beiden dieser Versuche, in denen die gewöhnlichen Mengen transfusiert wurden, waren der Blutbefund und die anderen Untersuchungskomponenten genau dieselben wie bei der Transfusion unveränderten Blutes. In den letzten beiden Versuchen jedoch, in denen grosse Mengen Blut ausgetauscht wurden, zeigten sich Zeichen von chronischer Anämie wie die Vermehrung der Zahl der retikulären Zellen, Schwankungen in der Erythrozyten- und Leukozytenzahl, die auf einen Zerfall der transfusierten Erythrozyten durch mechanische Schädigung zurückzuführen ist. Weitere Veränderungen waren nicht zu beobachten.

Nach dem Berichte von Tanaka und Matsui wurde die Entgiftung durch Stehenlassen des defibrinierten Blutes auf 30 Minuten bei Zimmertemperatur oder durch Erwärmen auf 37° C. während 10 Minuten erreicht. Nach meinen Versuchen zeigte es sich jedoch, dass diese Entgiftung nicht ausreichend ist, wenn die transfusierte Blutmenge eine grosse ist.

Versuch 38. Es wurden je 30 ccm Blut aus der Carotis von 2 Kaninchen entnommen. (Kaninchen No. 33. Körpergewicht 1820 g. und No. 34. Körpergewicht 1 960 g). Das Blut wurde defibriniert, auf 37° C. 15 Minuten lang erwämt und alsdann den entsprechenden Tieren in die Ohrvene rücktransfusiert. Bei beiden Tieren zeigten sich die typischen Vergiftungssymptome.

Versuch 39. Blutentnahme von Kaninchen No. 23. Gewicht 1910 g. 25 ccm und von Kaninchen No. 24, Gewicht 2700 g. 30 ccm. Das Blut wurde in beiden Fällen defibriniert und bei Zimmertemperatur (14° C.) eine Stunde lang stehen gelassen, alsdann zurücktransfusiert. Auch hier zeigten sich bei beiden Tieren die typischen Vergiftungserscheinungen.

Es ist sich bis heute über die Natur der Giftigkeit des homologenen Serums nicht klar. Vor einiger Zeit hat Kusama durch Obduktion in einem bestimmten Stadium bei einem Tier nach intravenöser Injektion einer bestimmten Menge homologenen Serums durch mikroskopische Untersuchung Blutplättchenthrombose und Blutkörperchenschattenthrombose, besonders in der Lunge, festgestellt. Daraus folgert Kusama, dass das frische homologene Serum die Blutplättchenagglutination fördert und zwar dadurch, dass, da die thrombosierten Blutplättchen im Blutstrom leicht löslich sind, agglutinations- und gerinnungsbefördernde Stoffe entstehen. Ozu nun fand, dass auch im Fibrinextract die

Giftwirkung durch Erwärmung (30 Minuten in 56 C.) oder durch längeres Stehenlassen herabgemindert wird. Intravenöse Injektion einer bestimmten Menge Fibrinextrakt rief die typischen Vergiftungssymptome hervor, d. h. das Tier stirbt oder die Gerinnungszeit des Blutes wird verringert. Ichikawa fand in seinen Versuchen mit Fibrinlösung eine dem Ozu'schen Fibrinextrakt ähnliche Wirkung. Was aber die Blutgerinnungszeit angeht, tritt nach den Beobachtungen von Ozu eine Verlängerung derselben ein, während Ichikawa unmittelbar nach der Injektion eine Verkürzung und dann erst eine Verlängerung beobachten konnte, wenn weniger als die letale Dosis eingespritzt wird. Ichikawa wies ferner nach, dass bei Addition von reinem Fibrin zu frischem, defibriniertem Blute und etwa 10 Minuten langem Umrühren eine der Fibrinlösung analoge Giftwirkung in Erscheinung tritt. Ozu und Ichikawa sehen in der Blutgerinnung die Todesursache und vermuten, dass es sich bei dem Gift um eine fermentartige Substanz handelt.

Um nun die Natur des Giftes zu verdeutlichen, führte ich weiter eine Reihe von Versuchen mit defibriniertem Blute und Fibrinextrakt aus.

Versuch 40. Entnahme von je 30 ccm aus der linken A. carotis, Defibrination. Das defibrinierte Blut wurde 30 Minuten lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen und davon je 10 ccm zu den Kaninchen No. 68 (Köpergewicht 1870 g) und No. 69 (Körpergewicht 2320 g) in die Ohrvene allmählich transfusiert. Keinerlei deutliche Veränderung. Als ich jedoch zu drei anderen Kaninchen No. 5 (Körpergewicht 2060 g), No. 52 (Körpergewicht 1919 g), No. 70) Körpergewicht (2140 g) je 10 ccm in die V. jugularis in raschem Tempo transfusierte, traten sogleich die typischen Symptome auf. No. 52 und No. 70 gingen ein.

Aus dem Versuch geht deutlich hervor, dass wenn auch die Giftigkeit herabgemindert war, die grössere Geschwindigkeit der Transfusion zum Exitus der betreffenden Tiere führte. Übereinstimmend mit Jürgensen fand ich nach Obduktion der nicht eingegangenen Tiere in der Mehrzahl der Fälle weder im Herzen, noch in den grossen Arterien, Lunge und Hirn irgendwelche makroskopisch festzustellende Blutung oder Gerinnung. Dagegen fand ich bei Obduktion eines Tieres, das in einem der früheren Versuche infolge Transfusion frischen, defibrinierten Blutes eingegangen war, starke Blutungen grösstenteils in der Lunge, und bei den Tieren No. 52 und 70, die bei dem vorhergehenden Versuche eingingen, fand ich bei Obduktion Herzerweiterung, auch war das

Blut in dem rechten und linken Ventrikel und in beiden Vorhöfen geronnen, trotzdem die Blutbahn von der Injektionsstelle bis zum Herzen mit flüssigem Blute gefüllt war. Das in der Aorta ebenfalls geronnene Blut war so fest, dass man als 7—8 cm langes Bändchen mit der Pinzette herausziehen konnte. Es ergibt sich also aus diesem Versuche, dass die Giftwirkung hauptsächlich in einer Gerinnung des Blutes in den Gefässen zum Ausdruck kommt. Die Bedeutung der Transfusionsgeschwindigkeit für die Gerinnung ist wahrscheinlich so zu erklären, dass das Fibrinferment, das in dem defibrinierten Blut vorhanden ist, auf das Fibrinogen im Empfängersblut einwirkt und intravenöse Blutgerinnung bewirkt. Wenn die Transfusionsgeschwindigkeit eine geringe ist, so wird das defibrinierte Blut durch das Blut im Herzen des Tieres selbst verdünnt, sodass die Gerinnungsfähigkeit des Fibrinfermentes durch die aus der Gefässwand entstehende antikoagulierende Substanz herabgemindert wird. Dagegen ist, wenn die Transfusionsgeschwindigkeit zu gross ist, die Verdünnung eine sehr geringe, die antikoagulierende Substanz vermag ihre Wirkung nicht voll zu entfalten und so muss eine Gerinnung in den Gefässen und im Herzen entstehen. Von der Injektionsstelle bis zum Herzen, wo sich die Blutbahn als mit frischem, ungeronnenen Blute gefüllt erwies, handelt es sich nur noch um transfusiertes Blut.

Weiter habe ich einigen Tieren defibriniertes Blut in einer über der letalen Dosis liegenden Menge in die A. renalis, A. mesentirica u. A. femoralis injiziert, nach welcher Manipulation die Tiere fast keinerlei Veränderung zeigten. Es scheint mir daraus hervorzugehen, dass die giftige Substanz in erster Linie wahrscheinlich auf das Lungengewebe einwirkt, da die Giftwirkung um so stärker hervortritt, je näher man mit der Injektionsstelle an das Herz vorrückt. Dahingegen wird diese Wirkung schwächer, je weiter man sich mit der Injektionsstelle von ihm entfernt, denn dann wird die Giftwirkung durch die Vermischung mit dem Empfängersblut abgeschwächt.

Ich habe auch verschiedene Versuche zur Genese des Fibrinextraktes angestellt, doch da ich keinerlei Ergebnisse erzielen konnte, die neben dem in der zahlreichen Literatur Mitgeteiltem von besonderem Interesse sein könnte, so will ich hier von einer Mitteilung derselben absehen.

3) Transfusion von zitriertem Blute.

Erst seit neuerer Zeit wird zitriertes Blut zur Transfusion angewendet. Im November 1914 berichtete zuerst ein englischer Arzt Agote über die Anwendung von zitriertem Blute zur Transfusion. Anfang 1915 veröffentlichten dann die Amerikaner Lewisohn und Weil ihre Tierversuche über die Unschädlichkeit des zitrierten Blutes. Der grosse Krieg gab dann vielfach Gelegenheit diese Feststellungen in die Praxis umzusetzen und seitdem hat diese Methode wegen ihrer völligen Gefahrlosigkeit und Einfachheit in der Anwendung grosse Verbreitung gefunden.

Indessen scheint es sehr seltsam, dass die Injektion einer so grossen Menge Zitrat in dem Blutkreislauf keinerlei schädliche Folgen haben soll. Lewisohn stellte durch Injektion von Natriumzitrat eine leichte Reaktion fest. Kobert berichtete sogar von einem Todesfall nach der Einnahme von grossen Mengen Natriumzitrat. Es scheint daher trotz der bisherigen guten Erfolge zunächst einmal eine Nachprüfung der Wirkung von Natriumzitrat auf den Körper wünschenswert.

Nach Salaut und Wise wird ein Teil des infusierten Natriumzitrats (d. s. ca. 60 — 70%) von den Geweben oxydiert und in Kohlendioxyd und Wasser gespalten. Nach Batteli und Stein wurde ein Teil davon (30 — 40%) durch die Niere ausgeschieden, daher zeigte der Harn alkalische Reaktion. Intravenös injiziertes Natriumzitrat verschwindet, wie Salaut und Wise berichten, sehr schnell. So verschwanden bei Injektion von 100 mg Natriumzitrat pro kg Körpergewicht in die V. femoralis eines Hundes 60 — 70% davon schon nach 20 Sekunden aus dem Gefässystem, während der Rest nach 5 — 10 Minuten nicht mehr nachweisbar war. Diese Ausscheidungskraft wird durch wiederholte Injektionen oder durch mehrmalige Injektion grosser Dosen geschwächt. Wenn eine grosse Dosis mehrmals hintereinander injiziert wird, so entsteht eine cumulative Wirkung.

Die Giftwirkung von Natriumzitrat ist weiter von der Geschwindigkeit der Injektion und von etwaigen Oxydationsstörungen im Körper abhängig, diese Wirkung ist sehr heftig, wenn die Injektionsgeschwindigkeit zu gross und die Oxydationskraft im Körper nur schwach ist. Die Giftwirkung kann so gross sein, dass während mehrerer Stunden die Erhaltung des Lebens in

Zweifel steht, bald aber tritt die Wendung zum Besseren ein und es bleiben keinerlei Wirkungen zurück. Auch im Harn sind bald weder Albumin noch Zucker mehr nachweisbar.

. Lewisohn berichtete, dass 0.2%iges Natriumzitrat selbst in grossen Mengen injiziert keinerlei Schädigung hervorruft und diese Konzentration genüge um das Blut ungerinnbar zu erhalten. Nach meinen Versuchen aber genügt bei Kaninchenblut selbst ein Gehalt von 0.8% Natriumzitrat nicht um es gerinnbar zu erhalten. Auch bei Menschenblut ist eine Konzentration von über 0.5% notwendig. Theoretisch mag die Ansicht Lewisohn's annehmbar sein, praktisch aber ist es sehr schwierig grosse Blutmengen mit einer kleinen Menge Natriumzitrat zu mischen, ausserdem steht zur Erwägung, dass die Gerinnbarkeit des Blutes individuell verschieden ist. Galvat, der übrigens bei seinen Versuchen mit Hunden selbst bei wiederholten Injektionen von Natriumzitrat keinerlei Veränderung der Niere beobachten konnte, und selbst die wiederholte Injektion für ganz unschädlich hält, verwendete in der französischen Armee 0.5%iges und in der englischen Armee 1.5%iges Zitratblut. Da ich nach mehrfachen Experimenten mit 1%igem Zitratblut keinerlei schädliche Nebenwirkungen beobachten konnte, verwendete ich auf Anraten des Herrn Prof. Dr. Goto (Chef der II. Chirurgischen Klinik unserer Universität) stets eine 1%ige Lösung.

Um den Einfluss von Natriumzitratlösung auf das Tier zu prüfen, stellte ich die folgenden Versuche an, von denen die ersten drei als blinde Versuche zu betrachten sind, weil das Körpergewicht nicht notiert worden war.

Blinder Versuch (a). Ich injizierte 10 ccm einer isotonischen 3.8% igen Natriumzitratlösung in die Ohrvene eines Kaninchens. Darauf traten plötzlich Krämpfe ein, die Atmung stand still, doch erholte sich der Atemzustand nach 20—30 Sekunden und auch die Krämpfe liessen bald nach; nach 3 Minuten war das Tier gänzlich wiederhergestellt.

Blinder Versuch (b). Zu 20 ccm Kaninchenblut addierte ich soviel 20% iges Natriumzitrat, dass eine 1.5%ige Zitratblutlösung erhalten wurde. Diese Zitratblutlösung injizierte ich in die Ohrvene eines Kaninchens. Es stellten sich, ebenso wie bei dem vorhergehenden Versuche, Krämpfe ein, doch erholte sich das Tier nach wenigen Minuten.

Blinder Versuch (c). Zwei Kaninchen wurden je 25 bezw. 30 ccm Blut entnommen, 20% iges Zitratblut hergestellt und alsdann beiden Tieren dieselben Mengen rücktransfusiert. Bei einem weiteren Tiere wurde derselbe Versuch ohne vorhergehend Blutentnahme ausgeführt.

Die Symptome, die hier in Erscheinung traten bestanden zunächst in einer Unruhe des Tieres, alsdann trat Nackenkrampf und danach Krampf in den vorderen und hinteren Extremitäten ein und schliesslich starb das Tier durch Atemstillstand, indem es in Opisthotonus verfiel. Die Pupillen verkleinerten sich zuerst und erweiterten sich bei Atemstillstand, weiterhin sprang der Augapfel hervor und schliesslich verschwand der Cornealreflex. Bei den Versuche, in dem eine kleinere Dosierung gewählt worden war und nach welchem das Tier sich erholte, zeigte sich derselbe Symptomenkomplex (10 — 20 Sekunden lang), dann begann das Tier wieder zu atmen, es verschwand der Krampf erst der hinteren, dann des vorderen Extremitäten und nach 2 — 3 Minuten war der normale Zustand wiederhergestellt. Aus der Art der Symptome ist auf eine Salzvergiftung zu schliessen, da ein relativ stark konzentriertes Salz in die Blutbahn eindrang und die Erscheinungen werden beseitigt, sobald das Blut die Salzlösung verdünnt.

Um die letale Dosis des Natriumzitrates festzustellen führte ich noch einige weitere Versuche aus.

Versuch 41. Wie in der nachfolgenden Tabelle aufgestellt, injizierte ich an 6 Kaninchen 10%ige Natriumzitratlösung in verschiedenen Mengen.

Kanin. No.	Körpergewicht	Injektionsmenge.	Dosis p. kg.	Ausgang.
74	2 475 g	10 ccm	3.6 ccm (=0.360 g)	letal
75	2 820	5.0	1.77 (=0.177 g)	letal
76	1 720	2.9	1.69 (=0.169 g)	erholt
77	2 050	3.3	1.61 (=0.161 g)	erholt
78	2 520	4.0	1.58 (=0.158 g)	erholt
79	1 850	2.0	1.08 (=0.108 g)	nur leichter Krampf.

Aus diesen Versuchen erhellt, dass das Tier schon bei einer Dosierung von 1.77 ccm (=0.177 g) pro kg. Körpergewicht eingeht. Weiterhin injizierte ich über die letale Dosis hinaus mit einer 1% igen Natriumzitratlösung in die Ohrvene und zwar möglichst langsam, wobei sich keinerlei Nebenerscheinungen einstellten. Aus beiden eben angeführten Tatsachen konnte man schliessen, dass die in den vorhergehenden Versuchen beobachteten Symptome nicht auf die eingeführte Menge, sondern auf ihre Konzentration zurückzuführen ist, nämlich auf die Überschreitung einer

gewissen Konzentration im Blute. Diesem Gedanken folgend Injizierte ich einigen Kaninchen eine 10%ige Lösung in der letalen Dosis in die Bauchaorta und in die Mesenterialgefässe, und es stellten sich nur leichtere Symptome ein, was darauf zurückzuführen ist, dass injizierte Arzneimittel im Tierleibe verdünnt werden, ehe sie wichtige Organe erreichen. Daraus ergibt sich, dass bei Transfusion

Versuch 42. Männliches Kaninchen No. 102. Körpergewicht 1920 g. Nach Entnahme von 25 ccm Blut transfusierte ich 25 ccm aus einem anderen Kaninchen entnommenen Blutes, dem ich 10%ige Natriumzitratlösung im Verhältnis von 1.5% bei-

♂ Kaninchen No. 102. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatum.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-Gehalt.	Erythrozytenzahl (Million)	Leukozytenzahl (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe	Gallenfarbstoffprobe.					
26/IX	Vor d. Op.	1920.	38.9°c	23°c	Norm.	150.	—	—	—	—	—	53.	534.	12.1
28		1900.	Transfusion d. zitrierten Blutes.											
"	1 st.	...	39.3°	24°	Weich.	...	...	...	...	"	"	54.	549.	17.2
"	3 "	1870.	39.2°	24°	"	...	...	...	...	"	"	53.	553.	26.9
"	7 "	1825.	39.2°	23°	Norm.	...	...	...	...	"	"	50.	499.	25.7
29	1 Tag	1810.	39.0°	21°	"	30.	—	—	—	"	"	52.	544.	19.5
30	2 "	1885.	39.1°	23°	"	90.	"	"	"	"	"	52.	539.	16.9
1/X	3 "	1880.	38.8°	22°	"	140.	"	"	"	"	"	52.	552.	15.8
3	5 "	1990.	38.9°	23°	"	130.	"	"	"	"	"	52.	552.	13.4

Versuch 43. Männliches Kaninchen No. 104. Körpergewicht 1905 g. Nach Entnahme von 25 ccm Blut aus der linken A. carotis transfusierte ich 20 ccm Blut, dem 2 ccm einer 20% igen Natriumzitratlösung hinzugefügt worden waren, in die

♂ Kaninchen No. 104. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
9/X	Vor d. Op.	1905.	39.3°c	20°	Norm.	190.	—	—	—	—	—	55.	743.	16.4
12		1980.	Transfusion d. zitrierten Blutes. 20 ccm.											
"	1 St.	1910.	37.9°	20°	Weich.	...	...	...	...	"	"	54.	712.	12.0
"	3 "	1905.	39.1°	21°	"	...	...	...	...	"	"	52	668.	21.0
"	7 "	2010.	39.7°	21°	Norm.	...	...	...	...	"	"	55.	719.	43.2
13	1 Tag.	1940.	39.1°	21°	"	110.	—	—	—	"	"	53.	710.	26.6
14	2 "	1915.	39.1°	21°	"	230.	"	"	"	"	"	54.	680.	20.1
15	3 "	1930.	38.9°	21°	"	240.	"	"	"	"	"	54.	699.	19.4
17	5 "	1950.	39.2°	20°	"	210.	"	"	"	"	"	54.	708.	15.4

einer etwa 1 % igen Natriumzitratlösung mit dem Blut keinerlei Nebenerscheinungen zu befürchten sind. Ich injizierte daher weiter an mehrere Kaninchen verschiedene Mengen 1.5%iger Natriumzitratblutlösung, ohne irgendwelche Reaktion zu beobachten, und unterwarf dabei auch das Blutbild einer genaueren Untersuchung.

mischte, sehr langsam in die Vena jugularis. Während der Transfusion kamen Atmungsunregelmässigkeiten vor, doch war bereits innerhalb 5 Minuten die Norm wiederhergestellt.

30.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%	Grosse Lymphozyten. (%	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%	Übergangsform u. Monozyten (%)	Eosinophile Leukozyten. (%	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophilen Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
18.	...	45.6	7.8	40.6	4.6	0.6	0.8	0	0	—	—	—	—
10.	...	44.8	5.4	45.4	2.6	0.8	1.0	0	0	"	"	"	"
12.	...	17.3	4.6	74.6	2.7	0.4	0.4	0	0	"	"	"	"
14.	...	21.7	7.0	66.8	3.4	0.7	0.4	0.2	0	"	"	"	"
12.	...	33.8	7.2	53.2	4.2	0.4	1.0	0.2	0	"	"	"	"
16.	...	44.2	7.8	42.4	4.0	1.2	0.2	0.2	0	"	"	"	"
15.	...	45.4	6.4	43.0	3.4	1.0	0.8	0	0	"	"	"	"
12.		41.2	7.0	46.5	3.8	0.4	0.8	0.2	0	"	"	"	"

rechte V. jugularis. Während der Transfusion wurde vorübergehend Atemnot und peristaltische Unruhe beobachtet.

31.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpreparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
8.	...	41.8	7.4	45.8	3.8	0.4	0.8	0	0	—	—	—	—
6.	...	33.8	9.8	55.6	3.6	0.8	0.4	0	0	"	"	"	"
6.	...	12.6	3.4	81.7	1.6	0.2	0.4	0	0	"	"	"	"
11.	...	20.5	5.3	70.5	2.6	0.6	0.4	0	0	"	"	"	"
7.	...	37.4	6.8	50.5	3.4	0.7	0.9	0.2	0	"	"	"	"
12.	...	29.5	11.6	41.1	0.3	0.5	0.9	0	0	"	"	"	"
11.	...	42.4	8.6	43.8	4.2	0.4	0.6	0	0	"	"	"	"
12.	...	42.6	7.4	40.8	3.8	0.4	1 0	0	0	"	"	"	"

Aus dem Versuche erhellt, dass das zitrierte Blut ebenso wie das defibrinierte Blut im Tierkörper in vollem Maasse seine Aufgabe erfüllt, sodass keinerlei anämische Syptome in Erscheinung treten. Nun ist hier auch zu bedenken, dass eine bestimmte Grenze der Konzentration für die Injektion beobachtet werden muss, über die hinauszugehen vom Übel ist. Dabei scheint das Kaninchen gegen Natriumzitrat emfindlicher zu sein als der Mensch. Bei mehreren Natriumzitratbluttransfusionen an Menschen habe ich nie dieselben unangenehmen Nebenerscheinungen beobachten können, wie beim Kaninchen. Nach Jeanbrau soll für den Menschen selbst eine 4%ige Blutzitratlösung unschädlich sein. Hedon erklärt das so, dass bei der Mischung von Zitrat und Blut sich das Zitrat mit dem Kalzium des Blutes verbindet und so unschädlich gemacht wird. Daher ist die Transfusion von zitriertem Blute für Menschen ganz gefahrlos. Nun liesse sich aber leicht denken, dass, da das Natriumzitrat im Reagensglasse das Blut ungerinnbar macht, es bei intravenöser Injektion die Gerinnungszeit des Blutes verlängert. Wenn dem so wäre, so wäre die Anwendung von zitriertem Blute zur Transfusion bei hämorrhagischen Erkrankungen nicht ohne Gefahr und es müsste die Anwendung des Zitrats sehr beschränkt werden. Doch in Wirklichkeit ist dem nicht so; wenn auch die Gerinnungszeit zunächst etwas abnimmt, kehrt sie doch bald wieder zur Norm zurück. Lewisohn, Weil, Bernheim u. A. beobachteten, dass es gänzlich ungefährlich ist zitriertes Blut bei hämörrhagischen Erkrankungen zu transfusieren. Auch ich habe zitriertes Blut bei Nasenpolypenblutungen, perniciöser Anämie, Typhus, Ulcus ventriculi usw. angewendet und beobachtete dabei das Fehlen der Gingivalblutungen und der Petecchien am Morgen nach der Transfusion. Auch Neuhoff u. Hirschfeld beobachteten bei Versuchen, dass durch langsame Transfusion von Natriumzitratlösung die Gerinnungszeit des Blutes nicht verlängert, sondern vielmehr verkürzt wird und daher empfehlen sie die Injektion von Natriumzitrat als Blutstillungsmittel. Einige Autoren haben Bernheim's Angaben einer Nachprüfung unterzogen und nach ihren Beobachtungen mitgeteilt, dass nach Transfusion von zitriertem Blute leichter Schüttelfrost und Fieber, seltener auch hohes Fieber, auftreten, Salat, Wise aber haben dagegen eingewandt, dass diese Unterschiede in den Beobachtungsergebnissen wahrscheinlich auf einer grösseren Schnelligkeit

der Transfusion auf Seiten der Nachprüfer beruhe.

Bei meinen Fällen habe ich nie bei Zitrattransfusion unangenehme Nebenerscheinungen beobachtet, es sei denn durch andere Ursachen hervorgerufene, wie im Falle Aso, bei dem es sich um ein ausgesprochenes Salzfieber handelte und während der ersten Transfusion leichte Nebenwirkungen in Erscheinung traten, dagegen bei der zweiten Transfusion keinerlei Veränderungen mehr zur Beobachtung kamen. Überdies weiss ich aus Tierexperimenten (6 Kaninchen), dass bei schneller Injektion der Blutdruck zeitlich herabgemindert wird, bei dem Tier, das nicht einging, aber erhöht sich der Blutdruck alsbald, (S. a. die nachstehenden 3 Blutdruckkurven.).

Fig. 1. Blutdruckcurve.

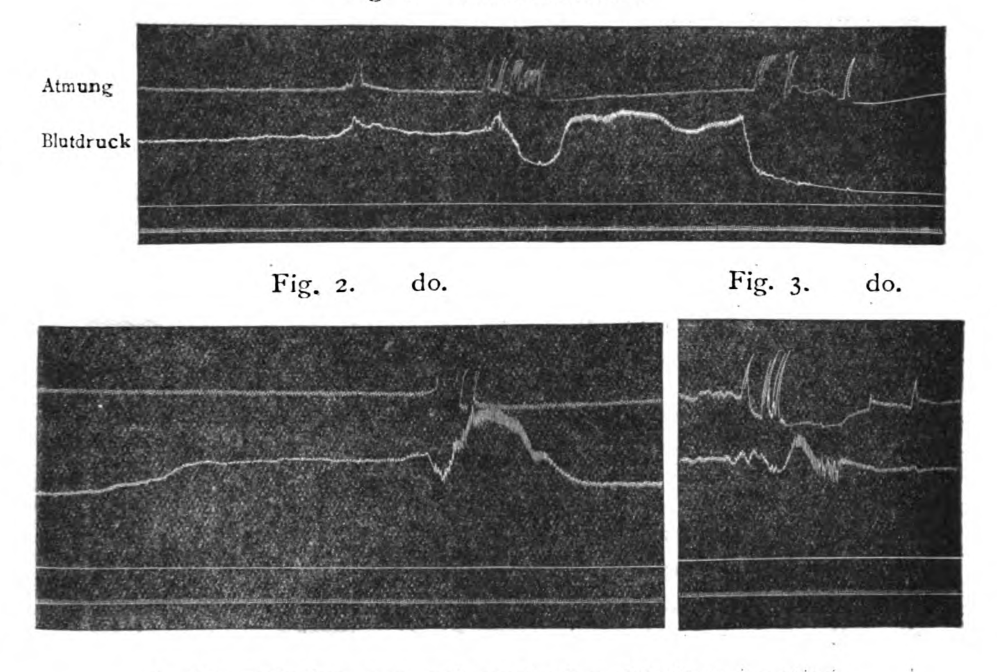


Fig. 2. do. Fig. 3. do.

4. Transfusion von präservierten Blutkörperchen.

Abel wies zuerst nach, dass keinerlei Nachteile entstehen durch wiederholte Entnahme von Serum aus einem zu transfusierenden Blute und dessen Ersatz durch eine andere Flüssigkeit. Er zeigte dann auch in Tierexperimenten, dass man durch Transfusion derartig behandelten Blutes (Blutkörperchentransfusion) das

Tier nach starker Verblutung retten kann. Seither sind in der Feldchirurgie und bei wiederholter Transfusion die präservierten Blutkörperchen vielfach mit gutem Erfolge transfusiert worden.

Über die beste Methode der Präservierung von menschlichen Blutkörperchen haben Raus und Turner eingehende Untersuchungen angestellt und als solche eine Mischung gefunden, die 2 Teile einer isotonischen (3.8%) Natriumzitratlösung und 5 Teile einer isotonischen (5.4%) Dextroselösung auf 3 Teile Blutkörperchen enthält. Wenn diese Blutkörperchensuspension im Eisschrak aufbewahrt wird, so verändert sie sich auch nach 4 Wochen noch nicht. Robertson berichtete von glänzenden klinischen Resultaten mit einer Lösung, die auf 500 ccm Blut eine sterilisierte Mischung von 350 ccm einer 3.8% igen Natriumzitratlösung und 850 ccm einer 5.4% igen Dextrinlösung enthält. Beim Gebrauch lässt man die obere Schicht der Lösung ablaufen und stellt aus den niedergeschlagenen Blutkörperchen durch Hinzufügen von Kochsalzlösung oder Locke's Lösung oder 2.5% iger Gelatine-Kochsalzlösung oder auch 2—3 ige Gummi-arabicumlösung eine Suspension her.

Zur Bestätigung des Wertes der Robertson'schen Präservierungsmethode führte ich einige Versuche durch, deren Ergebnisse in der nachfolgenden Tabelle dargestellt sind.

Versuch 44:

a) Kaninchenblut 2 ccm + 1% ige Natriumzitrat (Lock's) Lösung 2 ccm.
b) do. 2 ccm + 3.8% ige Natriumzitratlösung 2 ccm, gewaschen, und in physiologischer Kochsalzlösung aufbewahrt.
c) do. 2 ccm wie b und in Lock's Lösung aufbewahrt.
d) do. 2 ccm + 3.8 ige Natriumzitratlösung 2 ccm.
e) do. 3 ccm + 3.8 ige do. 2 ccm + 5.4% ige Dextrinlösung 5 ccm.

Wenn Hämolyse auftritt, so sieht man an der Grenzfläche zwischen den niedergeschlagenen Blutkörperchen und der oberen Flüssigkeit eine klare rötliche Zone. Zeitweise verbirgt sich diese Zone aber in dem oberen Teile der Blutkörperchen. daher zog ich es vor, die Hämolyse durch Abgiessen der oberen Flüssigkeit, Hinzufügen von 1/8% Gelatin-Locke's Lösung, und Zentrifugieren zu bestimmen, alsdann die Verfärbung in der Locke'schen Lösung nachzuweisen.

Die Resultate der Versuche sind: Bei a, b und c wurde innerhalb 6 Tagen Hämolyse erzeugt. Bei d und e aber war

selbst nach 2 Wochen Hämolyse nicht nachweisbar.

Raus und Turner untersuchten die Lebensfähigkeit der präservierten Blutkörperchen des Kaninchens und fanden, dass die transfusierten Blutkörperchen etwa 2 Wochen lang gut erhalten bleiben, dagegen in der 3. Woche einige Stunden nach der Transfusion Verminderung des Hämoglobin-Gehaltes und der Erythrozytenzahl beobachtet wurde. Indessen wurde das Empfängertier durch den Blutkörperchenzerfall nicht beeinflusst. Die menschlichen Blutkörperchen zeigen grössere Resistenzkraft und können daher bis zu 4 Wochen erhalten werden.

Versuch 45. 150 ccm Blut aus zwei Kaninchen wurden je mit der gleichen Menge 3.8 iger Natriumzitratlösung gemischt und in die Eiskammer gestellt. Nach Abstehen wurde die obere Flüssigkeit auspipettiert und die Erythrozyten zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, alsdann mit Kochsalzlösung auf 150 ccm aufgefüllt.

Nach Entnahme von 30 ccm Blut wurde die gleiche Menge gewaschener Blutkörperchen zum Kaninchen No. 25 (Körpergewicht 2 125 g) transfusiert und Entnahme und Transfusion allmählich so lange wiederholt, bis 150 ccm Blut entnommen und wieder transfusiert worden waren.

Versuch 46. 140 ccm Blut erhalten aus 7 Kaninchen wurden wie in dem vorhergehenden Versuche entnommen und behandelt, alsdann 2 Tage lang präserviert und nach dieser Zeit zum Kaninchen No. 29 (Körpergewicht 1 820 g) wie oben transfusiert.

Versuch 47. 90 ccm Blut entnommen und wie oben behandelt, wurden drei Tage lang präserviert und wie oben geschehen zum Kaninchen No. 32 (Körpergewicht 2500 g) transfusiert. Nach der Transfusion stellten sich leichtes Schütteln und Atemnot, auch Erhöhung der Körpertemperatur ein. Nach 1½ Stunden aber war die Norm wiederhergestellt.

In diesen Versuchen wurde fast die ganze Blutmenge der Tiere durch gewaschene Erythrozyten ersetzt und ich untersuchte unter mancherlei Bedingungen die vitalen Funktionen der transfusierten Blutkörperchen und stellte deutlich die Funktionsfähigkeit und die gänzliche Harmlosigkeit der Transfusion von präservierten Blutkörperchen fest. Nur bei Transfusion von grossen Mengen beobachtete ich Zeichen von chronischer Anämie, die wahrscheinlich durch den Zerfall von Blutkörperchen infolge mechanischer Schädigung zu erklären sind, ebenso wie bei der Transfusion grosser Mengen defibrinierten Blutes. (S. a. Tabellen 38, 39, 40).

In dem Blutbilde, erhalten bei den obengenannten vier verschiedenen Transfusionsmethoden, d. h. der genuinen Transfusion,

der Transfusion von defibriniertem und zitriertem Blut, sowie von präservierten Blutkörperchen, ist keine Verschiedenheit festzustellen. Nur bei der Transfusion grösserer Mengen zeigen sich mehr oder weniger grosse Unterschiede, die wahrscheinlich auf eine Schädigung durch den mechanischen Reiz der transfusierten Blutkörperchen zurückzuführen ist. Über Einzelheiten will ich in dem Abschnitt über das Schicksal der transfusierten Erythrozyten genauere Mitteilungen machen.

5) Klinische Anwendbarkeit der obengenannten 4 Transfusionsmethoden.

Welche der oben genannten 4 Methoden der Transfusion von genuinem, defibriniertem und zitriertem Blute oder präservierten Blutkörperchen ist nun die für die Praxis geeignetste? Diese Frage kann nicht ohne weiteres beantwortet werden, da sie in engem Zusammenhang mit den näheren Bedingungen des jeweiligen Falles und dem Zustande des Patienten steht. Im Grossen und Ganzen sollte man antworten, dass die wesentlichste Bedingung die ist, dass man die einfachste und für den Patienten gefahrloseste Methode wählt, das ist also die Zitrat-Methode. Die Technik der Transfusion genuinen Blutes erfordert grosse Übung seitens des Operateurs und dann besteht doch immer noch die Gefahr der Emboliebildung durch Blutgerinnung. Bei der Transfusion von defibriniertem Blute muss man das entnommene Blut erst ungiftig machen und es besteht dabei weiterhin der Nachteil, dass durch die Defibrinierung die Erythrozyten durch mechanische Einflüsse geschädigt werden und Hämolyse entsteht. Einige Autoren aber empfehlen die Transfusion von defibriniertem Blute, da durch die Defibrination die Erythrozyten mit Sauerstoff gesättigt werden und in der Zirkulation dann sofort der Sauerstoff zur Verfügung des Gewebes steht. Derselbe Vorteil besteht aber auch bei der Transfusion von zitriertem Blute, denn bei dem Vermischen des Blutes mit der Zitratlösung durch Umrühren werden die Erythrozyten ebenfalls gut mit dem Sauerstoff der Luft in Berührung gebracht.

Von meinem Standpunkte aus empfehle ich die Transfusion von zitriertem Blute, im Felde jedoch oder bei wiederholter Transfusion mag es vorteilhafter sein die präservierten Erythrozyten zur Transfusion zu verwenden; ihr Hauptvorteil besteht

darin, dass sie nicht von Fall zu Fall eine neue Blutentnahme bedingt.

Neuerdings erst wieder wiesen einige Autoren auf die geringe baktericide Kraft des zitrierten Serums hin, es ist also in Fällen, wie bei chronischer Sepsis besonders die Transfusion des defibrinierten Blutes zu empfehlen.

Nach den neuesten Untersuchungen von Lester und Unger soll nun die Anwendung von Natriumzitrat einmal auf die Vitalität der Erythrozyten schädigend einwirken und zum anderen eine Verminderung des Opsoningehaltes verursacht werden.

II. Über das Schicksal der transfusierten Blutkörperchen.

Wie bereits dargelegt, ist der Nachweis des Verbleibens der transfusierten Blutkörperchen leicht, wenn die Gattung der Tiere verschieden ist, doch wird sie bei der homologenen Transfusion sehr schwierig. Die Ansichten der Autoren sind daher sehr verschieden und auch durch die Forschungen von Archiball, Crile, Hunter, Kimpton, Primrose, Robertson und Watson ist dieser Nachweis nicht gelungen.

Panum, Ward-Müller, Quincke, Hunter, v. Otto, Siegl und Maydl, Bizozzero, Sanguirio, Dettmar, Rous und Turner wollten die Aufgabe mit Hilfe der Blutkorperchenzahl und des Hämoglobingehaltes lösen und fanden, dass die transfusierten Blutkörperchen nur 10 — 20 Tage lang im Empfängerleib überleben. Aber diese Beobachtung ist nicht einwandsfrei, denn das Verhältnis von Blutkörperchen und Serum verändert sich nach der Transfusion und überdies wird die Intensität der blutbildenden Funktion stets durch mancherlei Faktoren verändert. Ich habe daher den Verbleib der transfusierten Blutkörperchen mit Hilfe der Isohämoagglutination zu verfolgen gesucht.

Ich transfusierte zwischen zwei Kaninchen a und b. Das Serum von a agglutinierte die Blutkörperchen von b. Dagegen wurden die Blutkörperchen eines Kaninchens c durch das Serum von a nicht agglutiniert. Nach der Transfusion stellte ich die Agglutinationsprobe zwischen den Blutkörperchen des Empfängers und dem Serum von a an, um auf diese Weise den Verbleib der transfusierten Blutkörperchen zu bestimmen. Die Ergebnisse meiner Beobachtungen teilte ich im März 1920 im Medizinischen

Verein der Kaiserlichen Kyushu-Universität mit. Genau zur gleichen Zeit veröffentlichte **Ashby** seine Beobachtungen über die Existenzdauer der transfusierten Blutkörperchen im Empfängerleib mit Hilfe des Vermehrungszustandes der nichtagglutinierten Blutkörperchen in den Empfängerblutkörperchen, indem er nach Transfussion von menschlichen (o) — Blutkörperchen zu den anderen drei Strukturarten die Agglutinationsprobe mit (o) — Serum durchführte. Diese Methode läuft im grossen und ganzen auf dasselbe hinaus, was auch ich will. Aber **Ashby** transfusiert mit dem (o) — Blut, es besteht also bei seiner Methode die Gefahr, dass die Blutkörperchen des Empfängers durch das Serum geschädigt werden, sodass ein Teil der Blutkörperchen zerfällt. Auch ist es sehr schwer zum Menschen eine so grosse Blutmenge zu transfusieren, während man bei Kaninchen leicht eine verhältnismässig grosse Blutmenge transfusieren kann, wodurch sich für die vorliegenden Zwecke die Ergebnisse der Untersuchung verdeutlichen lassen können.

Tadd und **White** verfolgten den Verbleib der Blutkörperchen mit Hilfe der Reaktion des Iso-Hämolysins, dagegen **Whipple** und **Hooper** durch die Gallensekretion vor und nach der Transfusion bestimmten und dabei eine kürzene Dauer des Verbleibs der Blutkörperchen im Empfängerblut feststellten, als ich.

Zunächst untersuchte ich, ob der Zustand der Blutkörperchen bei Mischung von 2 Arten Homoblutkörperchen verändert wird oder nicht, d. h. ob bei der Mischung der beiden Arten Agglutination eintritt oder nicht. Dazu führte ich die folgenden Versuche aus:

Versuch 48. Die Agglutinationsreaktion zwischen Blutkörperchen und Serum der Kaninchen No. 73 a, b, c, d fiel wie folgt aus:

Tabelle 32.

Erythrozyten \ Serum	Kaninchen No. 73 a	Kaninchen No. 73 b	Kaninchen No. 73 c	Kaninchen No. 73 d
Kaninchen No. 73 a	...	+	...	+
Kaninchen No. b	—	...	—	—
Kaninchen No. c	...	—	...	—
Kaninchen No. d	—	—	—	—

Diese 4 Arten von Blutkörperchen wurden mit physiologischer Kochsalzlösung dremal gewaschen und alsdann eine 5% ige Erythrozytensuspension hergestellt, die in verschiedenen Verhältnissen gemischt wurde. Zu den Mischungen wurde eine passend Menge Serum addiert und auf die Agglutinationsreaktion geprüft.

Tabelle 33.

Erythrocyten \ Serum	Kaninchen No. 73 a	Kaninchen No. 73 b	Kaninchen No. 73 c	Kaninchen No. 73 d
Gtt. Gtt.				
No. 73 a. 2, No. 73 b. 2	—	...	...	+
— 1, — 2	—	...	...	+
— 1, — 3	—	...	...	+
— 1, — 4	—	...	...	±
— 1, — 5	—	...	...	—
No. 73 a. 2, No. 73 d. 2	...	+	—	...
— 1, — 2		+	—	...
— 1, — 3	...	+	—	...
— 1, — 4	...	±	—	...
— 1, — 5	...	∓	—	...
No. 73 c. 2, No. 73 d. 2	...	—	...	...
— 1, — 2	...	—	...	...
— 1, — 3	...	—	...	...
— 1, — 4	...	—	...	...
— 1, — 5	...	—	...	...

Daraus ergibt sich also, dass es keinen Einfluss auf die Agglutinationsreaktion hat wenn man zwei Arten von Blutkörperchen, von denen die eine agglutiniert und die andere nicht, mit einander vermischt.

Die weitere Untersuchung führte ich mit drei weiteren Kaninchen, die in allem den oben erwähnten drei Kaninchen entsprachen, durch. Zuerst transfusierte ich nach Aderlass eine entsprechende Menge Blutkörperchensuspension von b-Kaninchenblut zum c-Kaninchen. Alsdann sog ich das Blut aus der Ohrvene des c-Kaninchens mit Hilfe der Pipette zur Blutkörperchenzählung (nach Thoma- Zeiss) bis zur Marke 0.5 auf. Alsdann wird das Blutserum des a-Kaninchens bis zur Marke 10.1 derselben Pipette aufgesogen, gründlich durchgemischt, in die Zählkammer übertragen und das Blut- und Serumgemisch 20 Minuten darin stehen gelassen. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Zahl der einzelnen roten Blutkörperchen in 1000 und in 1 ccm, sowie auch der Hämoglobingehalt und die Zahl der retikulären Zellen bestimmt.

Versuch 49. Kaninchen No. 57 a, b, c zeigen das folgende Verhältnis zwischen Blutkörperchen und Serum.

Tabelle 34.

Erythrocyten \ Serum	Kaninchen No. 57 a	Kaninchen No. 57 c
Kaninchen No. 57 b	—	—
Kaninchen No. 57 c	++	...

Kaninchen No. 57 c weiblich. Gewicht 2 100 g. Entnahme von 35 ccm Blut aus der Halsarterie. Injektion von 39 ccm Blutkörperchensuspension von Kaninchen No. 57 b. Die oben genannten Bestimmungen wurden nach und vor der Transfusion ausgeführt.

Tabelle 35.

Datum.	Zeitp. n. d. Transfusion.	Hb.-Gehalt.	Zahl der einzeln. Erythr. auf 1000.	Zahl der retikul. Zellen	Erythrozytenzahl.
15 III.	Vor d. Op.	57	206	14	6 640 000
16	"	55	380	17	6 480 000
17	"	57	272	15	6 720 000
18	"	57	290	18	6 560 000
"	1 St. n. Op.	59	516	—	7 360 000
"	4½ "	53	403	15	6 170 000
19	1. Tag	58	407	18	6 720 000
20	2 "	58	472	22	6 850 000
21	3 "	56	482	17	6 595 000
22	4 "	58	456	15	6 520 000
23	5 "	57	438	17	6 490 000
24	6 "	55	420	15	6 260 000
25	7 "	56	445	18	6 480 000
26	8 "	57	432	12	6 660 000
27	9 "	58	396	14	6 810 000
28	10 "	58	412	11	6 620 000
29	11 "	56	402	12	6 720 000
31	13 "	57	368	14	7 190 000
3. IV.	16 "	57	306	12	7 230 000
5	18 "	58	388	11	7 300 000
9	21 "	58	376	11	7 200 000
11	24 "	56	336	10	6 180 000
13	26 "	57	328	12	7 275 000
15	28 "	58	288	8	7 360 000
17	30 "	58	316	10	7 320 000
19	32 "	57	372	8	7 310 000
20	33 "	59	295	8	7 430 000
23	36 "	57	263	10	7 290 000

Versuch 50. Das Verhältnis zwischen Blutkörperchen und Serum der Kaninchen No. 59 a. b, c ist genau dasselbe wie in No. 57 a, b, c.

Kaninchen No. 59 c, männlich, Gewicht 2320 g. Nach Entnahme von 38 ccm Blut aus der Halsarterie wurden 40 ccm Blut aus Kaninchen No. 59 b transfusiert und weiter wie oben untersucht.

Tabelle 36.

Datum.	Zeitp. n. d. Transfusion.	Hb.-Gehalt.	Zahl der einzeln. Erythr. auf 1000	retikul. Zellen.	Erythrozytenzahl.
6/II.	Vor d. Op.	52	127	12	6 940 000
7	„	54	96	14	6 720 000
8	„	52	118	11	6 690 000
„	1 St. n. Op.	56	344	10	7 410 000
„	3 „	51	339	15	6 790 000
9	1 Tag n. Op.	54	292	14	7 120 000
10	2 „	53	267	28	6 980 000
11	3 „	52	232	24	6 710 000
12	4 „	54	265	19	6 920 000
14	6 „	53	221	14	6 760 000
16	8 „	54	198	12	6 870 000
18	10 „	52	207	11	7 140 000
20	12 „	53	221	9	6 960 000
23	15 „	52	186	14	6 760 000
25	17 „	55	210	10	6 900 000
27	19 „	53	187	16	7 310 000
2/III.	22 „	54	166	12	7 280 000
4	24 „	54	134	11	7 440 000
6	26 „	55	131	10	7 610 000
8	28 „	56	127	9	7 460 000
10	30 „	56	119	14	6 260 000
12	32 „	54	124	14	6 520 000

Versuch 51. Das Verhältnis zwischen Blutkörperchen und Serum der Kaninchen No. 60 a, b, c ist genau dasselbe wie in den vorhergehenden beiden Versuchen.

Kaninchen No. 60 c, weiblich. Gewicht 2 670 g. Nach Entnahme von 40 ccm Blut aus der Halsarterie wurden 40 ccm Blutkörperchensuspension von Kaninchen No. 60 b in die Halsvene transfusiert.

Da in diesem Versuche die Agglutination sehr stark war, war eine Zählung der einzelnen Blutkörperchen auf 1000 unmöglich, daher zählte ich die Zahl der roten Blutkörperchen auf 1 ccm und verglich diese Zahl mit der Zahl der einzelnen Erythrozyten in der Serummischung.

Tabelle 37.

Datum.	Zeitp. n. d. Transfusion.	Hb.-Gehalt.	Zahl der einzeln. Erythr. in 1 mm.	retikul. Zellen.	Erythrozytenzahl.
7/V.	Vor d. Op.	57	453 000	14	6 240 000
8	„	58	374 000	9	6 600 000
9	„	56	386 000	12	6 150 000
„	1 St. n. d. Op.	60	1 440 000	6	6 950 000
„	4 „	55	1 370 000	11	6 140 000
10	1 Tag „	58	1 240 000	14	6 720 000
12	3 „	56	1 410 000	18	6 319 000
17	8 „	56	1 095 000	12	6 460 000
18	9 „	56	1 210 000	9	6 330 000
21	12 „	58	860 000	14	6 640 000
25	16 „	56	945 000	13	6 270 000
28	19 „	56	730 000	11	6 480 000
31	22 „	57	620 000	10	6 750 000
3/VI.	24 „	58	825 000	14	6 740 000
7	28 „	57	550 000	14	6 550 000
10	31 „	55	370 000	12	6 280 000
12	33 „	56	460 000	11	6 740 000

Aus diesen Versuchen geht hervor, dass sich die Zahl der freien roten Blutkörperchen nach der Transfusion deutlich vermehrt, alsdann wieder vermindert und nach ca. einem Monate wieder zur Norm zurückkehrt. Diese Vermehrung der roten Blutkörperchen beruht darauf, dass die transfusierten Erythrozyten in dem Probeserum nicht agglutinieren, während die roten Blutkörperchen des Empfängertiers von dem Probeserum agglutiniert werden. Der Grund für die Tatsache, dass die Zahl der freien roten Blutkörperchen bei Kaninchen No. 57 c grösser war als bei Kaninchen No. 59 c ist auf die verschiedene Stärke der Agglutination zurückzuführen. Bei Kaninchen No. 60 c trat infolge hochgradiger Agglutination Formveränderung der roten Blutkörperchen auf, sodass die Zahl der freien roten Blutkörperchen auf 1000 schlechterdings zu zählen war. Theoretisch muss sich die Zahl der freien roten Blutkörperchen allmählich vermindern, das ist in praxi jedoch sehr unregelmässig der Fall. Da die nicht agglutinierbaren roten Blutkörperchen mit den agglutinierten Klümpchen bilden, kann man sie nicht aus den Klümpchen herauszählen und so entsteht eine scheinbare Verminderung der freien roten Blutkörperchen. Es ist ferner die Vermehrung der freien roten Blutkörperchen in Anbetracht der transfusierten Menge sehr gering; es wurden z. B. zu allen drei der oben erwähnten Kaninchen Menge von 33-50 ccm Blut transfusiert, das Verhältniss der eigenen totalen Erythrozytenzahl zur Zahl der transfusierten Erythrozyten stellt sich also wie drei zu eins. In dem Falle des Kaninchens No. 69 c, das ein Körpergewicht von 2670 g und mithin eine totale Blutmenge von ca. 147 ccm hat, wurden nach Entnahme von 40 ccm Blut 40 ccm Erythrozytensuspension von Kaninchen No. 60 b transfusiert. Es sind also 40/147 (Fast 4/15) der totalen Erythrozytenzahl nicht agglutinierbar, während der Rest, nämlich 11/15 eigene agglutinierbare Erythrozyten darstellen. Danach müsste nun weiterhin in den ersten Stunden nach der Operation die theoretische Zahl der nicht agglutinierbaren von No. 60 b transfusierten Blutkörperchen 1 720 000 [(in 6 950 000) der totalen Blutkörperchenzahl] betragen, wobei noch die Zahl der eigenen freien Erythrozyten vor der Operation und die durch den Blutentzug verloren gegangenen freien Erythrozyten berücksichtigt werden muss, sodass die theoretische Zahl für die nach der Operation vorhandenen, nicht agglutinierbaren Erythrozyten auf ca.

1 999 000 errechnet wird, während sie aber in praxi nur 1 440 000 beträgt. Diese Erscheinung beruht, wie gesagt, auf der Klümpchenbildung, die das Zählen unmöglich macht.

Aus obigen Versuchen geht weiter hervor, dass die transfusierten Blutkörperchen im Empfängerleib genügend lange, d. h. etwa einen Monat lang wirken, sich dann allmählich vermindern, ohne dass Anämie in Erscheinung tritt. Aus der Zahl der retikulären Zellen lässt sich schliessen, dass keinerlei abnorme Reizwirkung auf die blutbildenden Organe ausgeübt wird. Dagegen ist selbstverständlich, dass eine deutliche Veränderung in dem Blutbefund eintreten kann, wenn die transfusierten Blutkörperchen im Empfängerleib nicht funktionieren, was auch dann eintreten kann, wenn sie lebend sind, wie wir das schon bei der heterogenen Bluttransfusion gesehen haben. Bemerkenswert ist die Erscheinung, dass bei der homologenen, wie bei der heterogenen Transfusion, wenn die transfusierte Menge eine grosse war, die Erythrozytenzahl sich in den ersten Stunden nach der Transfusion vermehrte, 3 — 8 Stunden später sich wieder verminderte um nach einiger Zeit wieder akut aufzusteigen.

Über die Genese dieser Veränderung der Blutkörperchenzahl habe ich schon in meiner Abhandlung über die heterogene Bluttransfusion gesprochen und dort ausgeführt, dass sie m. E. auf Hydrämie zurückzuführen sei, denn um diese Erscheinung auf Neubildung nach der Zersetzung zurückzuführen ist die Zeitdauer zu kurz. In diesem Falle bemerkt man deutlich eine Ab- und Zunahme der Erythrozytenzahl, indessen lässt sich keine Veränderung in dem Verhältnis zwischen der Zahl der einzelnen roten Blutkörperchen und der agglutinierten Blutkörperchen feststellen. Wenn die Vermehrung der Erythrozyten auf Zersetzung und Neubildung zurückzuführen wäre, so müsste das auf das Verhältnis zwischen der Zahl der einzelnen roten Blutkörperchen und der agglutinierten Blutkörperchen einen verändernden Einfluss haben, das ist aber nicht der Fall. Vielmehr ist diese Erscheinung auf die Veränderung des Verhältnisses zwischen Blutkörperchen und Serum, hervorgerufen durch eine zeitliche Vermehrung des Serums durch Eindringen der Gewebssäfte nach der Transfusion, zurückzuführen. Wird in diesem Verhältnisse die Norm wiederhergestellt, so kehrt auch die Zahl der roten Blutkörperchen wieder zur Norm zurück; es bestand also zeitliche Hydrämie.

Den Verbleib der Erythrozyten nach der Transfusion bestimmte ich mit Hilfe der gewöhnlichen Methode, d. h. Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt, retikuläre Zellen, Blutstrichpräparate usw., und zwar war ich bestrebt den Blutaustausch möglichst zahlreich vorzunehmen.

Zu diesem Zwecke transfusierte ich Blutkörperchensuspension in die Halsvene nach vorheriger Blutentnahme aus der Carotis und wiederholte diese Technik bei demselben Tiere so oft, dass dieses in der Blutbahn allmählich nur noch wenige eigene Blutkörperchen führte. Würde dieser Versuch mit physiologischer Kochsalzlösung ausgeführt, so müsste das Tier zugrunde gehen.

♂ Kaninchen No. 29. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
2/VI	V. r d. Op.	1835.	39.1°	24.°	Norm.	210.	—	—	—	—	—	56.	6.37	9.3
4		1670.	38.6°	22.°	„	220.	„	„	„	„	„	56.	6.24	9.3
5		1735.	38.6°	22.°	„	190.	„	„	„	„	„	55.	6.45	8.7
7		1785.	38.5°	24.°	„	170.	„	„	„	„	„	56.	6.68	9.8
10		1800.	39.2°	24.°	„	230.	„	„	„	„	„	54.	6.49	10.2
12		1800.	38.6°	20.°	„	220.	„	„	„	„	„	54.	6.51	11.3
13		1825.	38.4°	22.°	„	190.	„	„	„	„	„	53.	6.23	10.5
15		1795.	38.7°	22°	„	210	„	„	„	„	„	53.	6.48	9.2
17		1820.		Operation.								56.		
„	1 st.	1820.	36.7°	21.°		220.	—	—	—	—	—	54.	6.62	11.1
„	3 „	1800.	37.9°	21.°	...	...	...	...	...	„	„	45.	6.51	10.2
„	5 „	1790.	38.9°	21.°	...	...	...	...		„	„	39.	5.25	22.9
„	7 „	1780.	39.3°	21.°	....	...	...	-	...	„	„	44.	4.50	12.0
18	1 Tage	1725.	38.7°	23.5°	Norm.	120.	—	—	—	„	„	44.	5.08	21.9
19	2 „	1735.	38.6°	23.°	„	170.	„	„	„	„	„	45.	4.87	11.4
20	3 „	1735.	38.7°	22.°	„	120.	„	„	„	„	„	50.	5.10	8.7
21	4 „	1715.	38.9°	23.°5	„	330.	„	„	„	„	„	50.	5.61	8.0
22	5 „	1825.	38.9°	25.°	„	240	„	„	„	„	„	50.	5.56	12.3
23	6 „	1790.	38.8°	24.°	„	200.	„	„	„	„	„	41.	5.55	11.3
24	7 „	1832.	39.8°	24.°	„	180.	„	„	„	„	„	39.	4.88	7.7
25	8 „	1755.	40.3°	24.°	„	240.	„	„	„	„	„	38.	4.52	8.8
26	9 „	1680.	40.6°	25.°	„	100.	„	„	„	„	„	37.	4.16	7.8
27	10 „	1780.	39.9°	23.°	„	150.	„	„	„	„	„	38.	4.05	9.2
28	11 „	1745.	39.6°	24.°	„	80.	„	„	„	„	„	40.	4.18	7.3
29	12 „	1820.	39.9°	24.°	„	140.	„	„	„	„	„	40.	4.25	7.0
30	13 „	1740.	39.8°	25.°	„	280.	„	„	„	„	„	39.	4.28	8.7
1/VII	14 „	1760.	39.1°	25.°	„	170.	„	„	„	„	„	36.	4.12	8.9
2	15 „	1790.	39.3°	24.°	„	140.	„	„	„	„	„	36.	3.85	8.1
3	16 „	1760.	39.1°	24.5°	„	210.	„	„	„	„	„	36.	4.33	8.8
4	17 „	1800.	38.7°	24.°	Norm.	250.	—	—	—	—	—	42.	5.12	8.6
5	18 „	1800.	38.7°	26.°	„	290.	„	„	„	„	„	42.	5.24	9.3
6	19 „	1745.	38.9°	27.5°	„	170.	„	„	„	„	„	44.	5.27	9.6
7	20 „	1755.	38.8°	26.°	„	140.	„	„	„	„	„	46.	5.61	10.8
8	21 „	1680.	38.9°	23.°	„	230.	„	„	„	„	„	45.	5.89	10.7
9	22 „	1695.	38.9°	22.°	„	200.	„	„	„	„	„	44.	5.57	11.3
10	23 „	1725.	38.8°	23.°	„	150.	„	„	„	„	„	45.	5.79	9.3
11	24 „	1760.	38.8°	23.5°	„	210.	„	„	„	„	„	49.	5.85	9.2
12	25 „	1755.	38.7°	25.°	„	230.	„	„	„	„	„	50.	5.25	9.5
14	7 „	1840.	38.8°	25.5°	„	210.	„	„	„	„	„	52.	6.57	9.8
16	29 „	1845.	38.6°	25.5°	„	220.	„	„	„	„	„	55.	6.61	8.3

Bei Transfusion von Blut jedoch tritt nicht einmal eine Erscheinung von Anämie auf, wie wir sie bei der heterogenen Bluttransfusion beobachteten.

Versuch 52. Männliches Kaninchen No. 29. Gewicht 1820 g. Gesamtblutmenge 101,1 ccm. Transfusion von 140 ccm Erythrozytensuspension, die gewonnen wurde durch Entnahme gleich grosser Mengen Blutes der anderen 4 Kaninchen, Sammlung in 3.8%iger Natriumzitratlösung und zweitägiges Stehenlassen im Eisschrank. Die obenstehende Flüssigkeit wurde dann dekantiert und die Erythrozyten zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Zur Transfusion wird auf Körpertemperatur aufgewärmt.

Nach Entnahme von 30 ccm Blut aus der Carotis wurde die gleiche Menge Erythrozytensuspension in die Halsvene injiziert und in Abständen von einigen Minuten werden Entnahme und Transfusion wiederholt und zwar so lange, bis die Menge von 140 ccm transfusiert ist. Nach der Operation wird die Halsvene abgebunden und die Wunde vernäht.

38.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophil Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten. (%)	Kernhaltige Erythrozyten.
14.	...	67.0	4.8	25.8	1.6	0.2	0.0	0	0	—	—	—	—
12.		68.2	4.2	24.6	1.4	0.2	1.4	0	0	„	„	„	„
12.	...	64.2	4.6	27.8	1.8	0	1.6	0	0	„	„	„	„
15.	...	59.6	4.8	32.2	1.4	0.4	1.6	0	0	„	„	„	„
14.	...	...	...	...			...	...	...	...	...	...	...
16.	...	68.0	4.2	24.7	1.3	0.2	1.5	0	0	—	—	—	—
18.	...	..	...	...	..			...	...	...	...	...	...
15.	...	65.8	4.4	26.6	0.8	0.2	2.2	0	0	—	—	—	—
18.	...	47.4	6.2	44.6	0.6	0.2	0.8	0.2	0	±	—	—	—
12.	...	28.8	2.2	67.8	0.6	0.8	0.2	0.2	0	±	„	„	„
14.	...	8.7	1.5	86.8	0.4	0.8	1.7	0	0.1	±	„	„	„
12.	...	9.2	1.0	88.2	0.2	0.4	0.9	0	0.1	±	„	„	„
17.	...	26.4	3.6	67 0	0.6	0.6	1.8	0	0	+	±	„	„
33.		47.5	4.2	45.7	0.5	0.3	1.8	0	0	+	±	„	„
52.	...	40.8	5.7	49.5	1.3	0.4	2.3	0	0	++	+	„	„
81.	...	66.3	6.4	24.5	1.1	0.3	1.1	0.3	0	+	+	„	„
77.	...	49.2	5.4	43.4	0.6	0.4	0.8	0.2	0	±	±	„	„
59.	...	48.4	6.6	41.0	1.4	0.8	1.8	0	0	±	∓	„	„
60.	..	62.0	7.5	26.2	1.1	0.6	2.3	0.1	0	±	±	„	„
61.	...	67.6	10.2	18.4	2.0	0	1.6	0.2	0	±	±	„	„
46.	...	69.0	11.6	15.2	1.8	0	2.2	0.2	0	—	+	„	„
46.	...	68.9	13.1	14.3	1.2	0.3	2.2	0	0	±	+	„	„
69.	...	51.4	17.8	22.8	4.6	0.4	2.8	0.2	0	±	+	„	„
84.	...	5 .4	10.4	30.8	2.7	0	0.7	0	0	+	+	„	„
102.	...	55.5	12.6	26.8	2.9	0.2	1.9	0	0	+	+	„	„
79.	...	43.5	15.2	35.5	3.3	0.3	2.0	0.2	0	±	±	„	„
89.	...	43.0	18.3	34.0	2.7	0.3	1.7	0	0	±	±	„	„
78.	..	54.4	12.	29.4	1.8	0.2	1.4	0	0	±	±	„	„
75.	...	52.0	13.2	31.4	1.4	0.2	1.8	0	0	±	±	—	—
66.	...	48.9	12.5	34.7	1.2	0.2	2.2	0	0	±	±	„	„
72.	..	41.4	9.4	46.9	1.3	0.2	0.7	0	0	±	±	„	„
57.	...	49.9	6.4	40.3	1.8	0.2	1.4	0	0	—	—	„	„
49.	...	48.6	7.2	42.4	1.0	0	0.8	0	0	„	„	„	„
69.	...	42.6	6.2	49.0	1.4	0	0.3	0	0	„	„	„	„
46.	...	56.2	6.4	35.5	1.3	0	0.4	0	0	„	„	„	„
42.	...	57.8	6.4	33.6	1.2	0	1.0	0	0	„	„	„	„
31.	...	44.8	7.2	45.8	1.2	0	0	0	0	„	„	„	„
19.	...	43.2	6.2	48.8	1.2	0	0.6	0	0	„	„	„	„
14.	..	46.8	7.8	43.4	1.2	0	1.6	0	0	„	„	„	„

Nach der Operation traten hochgradige Atembeschwerden auf, nach weiteren 10 Minuten Körperschütteln und legte sich das Tier nieder. Nach 1 Stunde hörte das Schütteln des Körpers auf und das Tiere erholte sich ein wenig; nach 6 Stunden suchte es schon wieder nach dem Futter.

Direkt nach der Transfusion trat Atemnot auf. Darmperistaltik erregt. Nach weiteren 20 Minuten allgemeines Körperschütteln, das ca. 30 Minuten lang andauerte.

♀ Kaninchen No. 25. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Athmitätzunahme d. Enthrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl (Million)	Leukozytenzahl (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
15/V.	Vor d. Op.	1830.	39.1°	18.°c	Norm.	290.	—	—	—	—	—	56.	6.95	8.9
19		2050.	39.1°	20.°	„	270.	„	„	„	„	„	55.	7.25	9.6
21		2065.	39.1°	17.°	„	300.	„	„	„	„	„	55.	7.14	8.4
23		2110.	38.4°	20.°	„	320.	„	„	„	„	„	54.	6.97	8.6
25		2110.	38.9°	18.°	„	280.	„	„	„	„	„	56.	7.14	8.7
27		2125.	...	Operation.										
„	1 st.	...	37.7°	22.°	Norm.	...	—	—	—	—	—	59.	7.41	8.9
„	5 „	...	39.8°	20.°	...	...	...	...	...	„	„	36.	2.55	8.7
28	1 Tage	2180.	39.2°	23.°	Norm.	270.	—	—	—	„	„	40.	5.09	13.2
29	2 „	2140.	39.2°	24.°	„	280.	„	,	„	„	„	40.	4.96	8.5
30	3 „	2200.	39.0°	23.°	„	410.	„	„	„	„	„	45.	5.45	9.7
31	4 „	2135.	39.4°	23.°	„	250.	„	„	„	„	„	44.	5.65	8.0
1/VI,	5 „	2220.	38.9°	24.°	„	260.	„	„	„	„	„	50.	6.03	8.2
2	6 „	2170.	39.2°	22.°	„	180	„	„	„	„	„	54.	6.11	8.6
3	7 „	2155.	39.3°	22.°	„	250.	„	„	„	„	„	54.	6.08	9.2
4	8 „	2210.	39.2°	22.°	„	300.	„	„	„	„	„	58.	6.24	9.4
8	12 „	2280.	39.1°	24.°	„	320.	„	„	„	„	„	43.	4.75	8.0
9	13 „	2240.	39.0°	24.°	„	280.	„	„	„	„	„	43.	4.11	9.6
11	15 „	2405.	39.1°	24.°	„	330.	„	„	„	„	„	52.	5.13	8.2
13	17 „	2375.	38.6°	22.°	„	230.	„	„	„	„	„	55.	6.57	8.0
15	19 „	2335.	38.9°	21.°	„	260.	„	„	„	„	„	56.	6.82	9.2

Nach 5 Minuten erholte sich das Tier ein wenig und steigerte sich auch die Fresslust. Am nächsten Mergen war die Norm wiederhergestellt.

Versuch 53. Weibliches Kaninchen No. 25. Gewicht 2125 g. Gesamtblutmenge 116.0 ccm. Transfusion von ca. 140 ccm Blut (aus 2 anderen Kaninchen gleichmässig entnommen) nach Entnahme von 150 ccm Blut in genau demselben Verfahren wie in dem vorigen Versuche.

39.

Retikulkre Zell n auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	B sphile Leukoz ten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Ainsozy ose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythr. zyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten. (%)	Kernhaltige Erythrozyten.
12.	...	57.5	5.5	29.7	3.5	0.3	2.9	0.5	0	—	—	—	—
11.	...	49.7	6.0	33.7	4.7	0.2	5.2	0.2	0	"	"	"	"
12.	...	56.8	4.6	32.4	1.8	0.4	4.0	0	0	"	"	"	"
10.	...	56.2	3.4	34.6	2.8	0.9	1.9	0.2	0	"	"	"	"
12.	...	41.4	5.4	45.9	2.9	0.5	3.5	0.1	0	"	"	"	"
15.	...	64.6	5.4	24.8	1.7	0	3.0	0.4	0	±	—	—	—
7.	...	33.4	0.9	64.3	0.2	0.2	0.9	0.1	0	±	"	"	"
26.	...	42.2	4.4	48.2	2.0	0	3.2	0	0	±	±	"	"
72.	...	43.6	5.8	46.2	2.6	0	1.8	0	0	+	+	"	"
148.	...	37.8	7.2	48.6	2.4	0.4	3.4	0.2	0	++	++	"	"
98.	...	35.2	6.8	51.2	3.0	0.4	3.2	0.2	0	++	++	"	"
56.	...	37.6	8.4	46.4	4.0	0.6	2.4	0.2	0	+	+	"	"
37.	...	50.7	5.7	37.8	2.1	0.7	2.7	0.2	0	±	±	"	"
38.	...	55.8	7.4	30.6	2.2	0.8	3.2	0	0	±	±	"	"
21.	...	45.8	7.6	40.8	1.8	0.6	3.4	0	0	±	∓	"	"
81.	...	45.2	1.0	39.0	2.4	0.6	3.8	0	0	±	±	"	"
78.	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
24.	...	61.2	5.0	28.2	1.6	0.8	3.2	0	0	±	±	—	—
18.	...	54.9	4.7	36.0	1.1	0.9	2.2	0	0	—	—	"	"
19.	...	29.6	4.8	62.8	0.6	0.4	7.8	0	0	"	"	"	"

Versuch 54. Männliches Kaninchen No. 32. Gewicht 2 500 g. Gesamtblutmenge 137,0 ccm. Transfusion von 90 ccm (aus zwei anderen Kaninchen gleichmässig entnommen) nach Entnahme derselben Menge in Abständen wie bei den beiden vorhergehenden Versuchen.

Nach der Operation erhöhte Atemfrequenz. Nach 10 Minuten allgemeines Körperschütteln, das 20 Minuten lang anhielt. Am ersten Tage nach der Operation kehrte auch die Fresslust wieder und nach zwei Tagen war die Norm wiederhergestellt.

♂ Kaninchen No. 32. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl (Million)	Leukozytenzahl (Tausend)
14/VI.	Vor d. Op.	2495.	39.1°	21.°	Norm.	250.	—	—	—	—	—	58.	6.49	12.0
18		2490.	38.8°	23.5°	,,	270.	,,	,,	,,	,	,,	57.	6.37	11.2
19		2530.	38.7°	23°	,,	400.	,,	,,	,,	,,	,,	57.	6.54	12.2
20		2500.		Operation.										
,,	3 st.	2485.	39.2°	23.°	...	230.	—	—	—	—	—	63.	7.22	9.6
,,	5 ,,	2470.	39.3°	23.°	...	...	...	...	...	,,	,,	56.	6.41	11.7
,,	7 ,,	2470.	39.0°	23.°	Norm.	...	...	...	...	,,	,,	58.	6.76	22.0
21	1 Tage	2365.	38.8°	23.5°	,,	130.	—	—	—	,,	,,	55.	6.45	18.5
22	2 ,,	2445.	38.7°	25.°	,,	260.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	6.19	15.9
23	3 ,,	2390.	38.9°	24.°	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.15	15.4
24	4 ,,	2390.	39.1°	24.°	,,	280.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.81	11.9
25	5 ,,	2420.	39.0°	24.°	,,	320.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.70	12.4
26	6 ,,	2415.	39.0°	25.°	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.51	10.4
27	7 ,,	2520.	39.4°	24.°	,,	0	,,	,,	,,	,,	,,	49.	5.21	10.7
28	8 ,,	2435.	39.1°	24.°	,,	250.	—	—	—	,,	,,	42.	4.60	11.0
29	9 ,,	2420.	38.9°	24.°	,,	270.	,,	,,	,,	,,	,,	41.	4.54	14.2
30	10 ,,	2455.	39.0°	26.°	,,	240.	,,	,,	,,	,,	,,	41.	4.38	10.7
1/VII.	11 ,,	2505.	39.1°	24.°	,,	260.	,,	,,	,,	,,	,,	45.	5.60	9.6
2	12 ,,	2370.	38.7°	23.°	,,	250.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.67	8.8
3	13 ,,	2510.	38.9°	26.°	,,	110.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	5.61	8.4
4	14 ,,	2415.	38.6°	25.°	,,	280.	,,	,,	,,	,,	,,	49.	5.55	8.5
5	14 ,,	2455.	38.9°	26.5°	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	48.	5.38	9.2
6	16 ,,	2430.	38.8°	27.5°	,,	210.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	5.81	10.8
7	17 ,	2470.	38.7°	25.5°	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	53.	5.92	11.1
8	18 ,,	2430.	38.6°	23.5°	,,	270.	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.15	10.3
9	19 ,,	2425.	38.7°	24.°	,,	330.	,,	,,	,,	,,	,,	56.	6.35	10.9
11	21 ,,	2360.	38.8°	24.°	,,	240.	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.64	8.2
13	23 ,,	2390.	38.7°	27.°	,,	...	,,	,,	,,	,,	,,	55.	6.48	8.0
15	25 ,,	2350.	38.9°	25.°	,,	...	,,	,,	,,	,,	,,	58.	6.35	9.1

Versuch 55. Weibliches Kaninchen No. 27. Gewicht 2 390 g. Gesamtblutmenge 130.0 ccm. Blutwechsel 160 ccm genau wie in den vorhergehenden Versuchen beschrieben. In diesem Falle trat noch währen der Operation Atemnot ein, verbunden mit Schütteln des Körpers. Nach 1 Stunde war das Tier verendet.

Weiterhin verwendete ich an Stelle der Erythrozytensuspension physiologische Kochsalzlösung. Technik wie in den vorhergehenden Versuchen. Die Resultate waren die folgenden:

40.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistends d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosionophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Tüsk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
14.	...	49.2	4.9	40.7	0.7	0.7	3.7	0	0	—	—	—	—
13.	...	47.8	5.8	42.0	0.7	0.7	2.9	0	0	"	"	"	"
12.	...	46.6	4.3	44.8	0.3	0.3	3.5	0.1	0	"	"	"	"
14.	...	34.0	3.2	61.0	0.8	0	1.0	0	0	±	—	—	—
13.	...	15.5	2.9	78.8	0.3	0.2	2.1	0	0	±	"	"	+
11.	...	7.6	2.1	87.6	0.6	0.3	1.8	0	0	±	"	"	—
21.	...	30.8	7.0	57.4	2.4	0.6	1.8	0	0	±	"	"	"
35.	..	44.6	6.4	45.4	1.0	0.4	2.2	0	0	±	±	"	"
33.	...	47.0	4.5	44.8	0.7	0.5	2.5	0	0	±	±	"	"
30.	...	37.3	6.7	47.7	3.1	0.3	4.7	0	0	±	±	"	"
58.	...	60.5	4.1	31.3	0.4	0.3	3.1	0	0	±	+	"	"
67.	...	60.7	4.7	29.6	0.7	0.2	4.0	0	0	±	+	"	"
73.	...	49.2	8.0	34.8	0.6	0.8	6.6	0	0	±	+	"	"
10.6	...	56.9	7.8	31.6	0.9	0.4	2.4	0	0	+	+	"	"
95.	...	50.7	4.4	40.2	0.7	0.2	3.8	0	0	+	+	"	"
82.	...	49.0	7.8	36.6	2.2	0.4	4.0	0	0	+	+	"	"
10.5	...	42.2	6.9	44.2	1.9	0.5	4.9	0	0	+	+	"	"
96.	...	53.8	4.8	37.6	0.8	0.2	2.8	0	0	+	±	"	"
85.	...	50.1	4.8	39.6	1.0	0.3	4.1	0	0	+	±	"	"
72.	...	45.2	5.4	44.4	0.6	0.6	3.8	0	0	±	±	"	"
63.	...	48.2	5.8	41.2	1.0	0.2	3.5	0	0	±	±	"	"
45.	...	53.5	4.8	36.6	0.7	0.5	3.8	0	0	—	∓	"	"
37.	...	49.6	5.8	40.9	0.7	0.3	2.7	0	0	"	—	"	"
34.	...	47.9	5.1	40.8	2.2	0.3	3.6	0	0	"	"	"	"
33.	...	47.2	4.0	43.2	1.2	0.6	3.8	0	0	"	"	"	"
24.	...	54.8	5.8	34.2	0.8	0.4	4.0	0	0	"	"	"	"
17.	...	53.0	5.2	36.2	1.0	0.4	4.2	0	0	"	"	"	"
11,	...	49.4	6.9	3.88	1.6	0.4	2.9	0	0	"	"	"	"

Versuch 56. Männliches Kaninchen No. 28. Gewicht 1970 g. Gesamtblutmenge 109.0 ccm. Transfusion von 3 mal je 30 ccm physiologischer Kochsalzlösung nach gleichstarker Blutentnahme. Bei Fortsetzung der Injektion auf 100 ccm trat hochgradige Atemnot ein, auf 150 ccm begann der Agonalzustand, auf 200 ccm moribund. Nun transfusierte ich 60 ccm Erythrozytensuspension und führte künstliche Atmung aus, die sich jedoch als vollkommen wirkungslos erwies.

Versuch 57. Weibliches Kaninchen No. 1. Gewicht 2630 g. Gesamtblutmenge 144.0 ccm. Nach 45 ccm Blutentnahme Einführung der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung in Körperwärme in die Halsvene. Entnahme und Injektion wurde wie oben allmählich gesteigert bis auf 300 ccm, nach welcher das Tier verendete. Bei Weiterführung von Entnahme und Injektion hatte das Blut schleisslich eine rosarote Farbe und die Zahl der roten Blutkörperchen betrug nur noch 45 000 in der Volumeinheit.

Versuch 58. Männliches Kaninchen No. 31. Gewicht 1 980 g. Gesamtblutmenge 109.0 ccm. Blutentnahme von 55 ccm aus der Carotis. Das Tier quälte sich, krampfte und ging ein.

Aus diesen Versuchen geht deutlich hervor, dass man ohne bleibenden Nachteil die Blutkörperchen eines Kaninchens durch die eines anderen fast vollständig ersetzen kann. Nur in drei

♀ Kaninchen No. 43. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramme.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn: Tagesmenge.	Harn: Eiweissprobe.	Harn: Haemoglobinprobe.	Harn: Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse	Affinitätszunahme d. Erythrozyten	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
6/X	Vor d. Op.	2025.	39.0°	20.°c	Norm.	250.	—	—	—	—	—	50.	6.10	8.1
7		2050.	38.9°	19.°	"	270.	"	"	"	"	"	50.	6.14	7.9
8		2040.	38.9°	21.°	"	290.	"	"	"	"	"	51.	6.22	8.4
9		1980.	39.2°	18.5°	"	280.	"	"	"	"	"	51.	6.26	8.9
10		2015.			Operation.									
"	1 St.	2010.	38.2°	18.5°	...	240.	—	—	—	—	—	40.	5.18	4.8
"	3 "	1995.	39.8°	19.°	Diarrh.		...	...	...	"	"	38.	4.91	4.5
"	5 "	2000.	39.7°	20.°	Weich.	...	...	...	...	"	"	38.	4.76	6.2
"	7 "	2020.	39.2°	21.°	"	...	...	...	...	"	"	37.	4.48	14 4
11	1 Tag.	1910.	39.3°	18.°	Norm.	250.	—	—	—	"	"	36.	4.36	10.9
12	2 "	1960.	39.2°	21.°	"	200.	"	"	"	"	"	36.	4.37	10.2
13	3 "	1970.	39.0°	20.°	"	200.	"	"	"	"	"	40.	4.81	9.8
14	4 "	1960.	39.0°	19.°	"	230.	"	"	"	"	"	41.	4.86	9.3
15	5 "	1955.	38.9°	17.°	"	230.	"	"	"	"	"	42.	5.05	9.8
16	6 "	1940.	39.2°	18.°	"	270.	"	"	"	"	"	42.	5.12	8.7
17	7 "	1930.	39.0	20.°	"	100.	"	"	"	"	"	45.	5.42	8.9
18	8 "	1920.	39.1°	16.°	"	200.	"	"	"	"	"	48.	5.72	9.7
19	9 "	1920.	39.0°	17.°	"	170.	"	"	"	"	"	51.	6.28	9.3
20	10 "	1980.	38.9°	17.5°	"	...	"	"	"	"	"	58.	6.53	10.7
21	11 "	2000.	38.8°	15.5°	"	260	"	"	"	"	"	53.	6.65	10.2
22	12 "	1920.	39.1°	14.°	"	200.	"	"	"	"	"	53.	6.53	10.1
23	13 "	1910.	39.0°	14.°	"	200.	"	"	"	"	"	52.	6.27	7.6
24	14 "	1930.	39.0°	15.°	"	180.	"	"	"	"	"	52.	6.16	8.4
25	15 "	1965.	39.0°	13.°	"	220	"	"	"	"	"	51.	6.10	8.1
27	17 "	2000.	38.7°	17.°	"	230.	"	"	"	"	"	51.	6.10	7.8

Fällen wurden vorübergehende, unbedeutende Nebenerscheinungen durch den Blutwechsel hervorgerufen. Wenn bei einem derartig umfangreichen Blutwechsel die transfusierten Blutkörperchen nicht im Empfängerleib zur Wirkung kämen, so müsste das Versuchstier eingehen, denn mit den wenigen ihm verbliebenen eigenen Blutkörperchen kann es das Leben nicht fristen.

Übereinstimmend mit Abel fand ich weiter, dass bei Transfusion das Vorhandensein des Serums nicht notwendig ist, sondern dass bei grossem Blutverlust intravenöse Blutkörperchentransfusion völlig ausreichend ist.

In guter Übereinstimmung zu den obenerwähnten Tatsachen steht auch der Blutbefund nach dem Blutwechsel. Bevor wir jedoch uns hier auf diesen Gegenstand weiter einlassen wollen, gebe ich einige Versuche zur Kontrolle:

Versuch 59. Weibliches Kaninchen No. 43. Gewicht 2015 g. Gesamtblutmenge 110.0 ccm. Nach der Entnahme von 30 ccm Blut aus der Carotis wurden 30 ccm körperwarmer physiologischer Kochsalzlösung in die Halsvene eingeführt.

41.

Retikulkäre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythr. zyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lympho-zyten. (%)	Grosse Lympho-zyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leuko-zyten. (%)	Basophile Leuko-zyten. (%)	Türk'sche Reizungs-form. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
12	...	64.4	5.0	27.0	1.4	0.2	1.4	0	0	—	—	—	—
11	...	63.4	4.8	28.6	0.8	0.2	2.2	0	0	,,	,,	,,	,,
12	...	51.2	4.6	41.2	0.8	0.4	1.3	0	0	,,	,,	,,	,,
12	...	48.6	5.2	42.4	1.2	0.6	2.0	0	0	,,	,,	,,	,,
18	...	45.3	3.2	49.0	0.5	1.2	0.8	0	0	—	—	—	—
17	...	41.8	1.0	56.8	0	0	0.2	0	0	,,	,,	,,	,,
16	...	17.8	2.4	78.8	0	0	0.8	0	0	,,	,,	,,	,,
17	...	10.4	3.4	78.0	0.7	0	1.1	0	0	,,	,,	,,	,,
25	...	37.4	2.6	57.2	0.6	1.2	1.0	0	0	±	±	,,	,,
86	...	37.2	5.4	53.6	0.8	1.4	1.4	0.2	0	++	±	,,	,,
65	...	46.3	5.0	45.0	0.7	2.0	1.0	0	0	++	+	,,	+
53	...	33.2	3.4	60.2	0.4	1.0	1.0	0	0	++	+	,,	—
57	...	45.8	5.4	45.2	1.0	1.0	1.6	0	0	+±	±	,,	,,
45	...	40.2	4.8	52.5	0.4	0.7	1.4	0	0	+	±	,,	,,
34	...	45.1	5.4	44.7	0.9	1.6	2.2	0	0	±	∓	,,!	,,
28	...	53.8	3.4	38.2	0.6	1.2	3.8	0	0	±	∓	,,	,,
21	...	51.4	4.8	39.8	0.6	1.6	1.8	0	0	—	—	,,	,,
18	...	37.4	5.6	53.0	0.6	1.0	2.4	0	0	—	,,	,,	,,
16	...	44.8	5.8	44.0	1.2	1.0	3.2	0	0	,,	,,	,,	,,
12	...	46.2	5.6	42.6	1.8	1.0	2.8	0	0	,,	,,	,,	,,
13	...	51.6	5.2	38.8	0.4	0.6	3.4	0	0	,,	,,	,,	,,
10	...	55.6	4.4	35.4	0.8	0.8	3.0	0	0	,,	,,	,,	,,
11	...	47.6	5.6	42.2	0.8	0.2	3.6	0	0	,,	,,	,,	,,
11		...	...	...			.	..	...	...	...	...	...

Innerhalb 15 Minuten nach der Operation trat gesteigerte Atemfrequenz und mässig starke Atmnot ein. Nach 1 Stunde war der normale Zustand wiederhergestellt. Die Fresslust wurde leicht gestört, doch erholte sich das Tier nach 2 Tagen vollständig.

Versuch 60. Männliches Kaninchen No. 44. Gewicht 1 905 g. Gesamtblutmenge 104.0 ccm. Nach Entnahme von 33 ccm Blut aus der Carotis Einführung körper-

♂ Kaninchen No. 44. Tabelle

Datum.	Zeitpunkt n. d. Operation.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn.				Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
						Tagesmenge.	Eiweissprobe.	Haemoglobinprobe.	Gallenfarbstoffprobe.					
6/X	Vor d. Op.	1855.	39.6°	20.°	Norm.	260.	—	—	—	—	—	51.	6.27	12.0
7		1890.	39.0°	19.°	,,	220.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.35	12.1
8		1875.	38.8°	21.°	,,	290.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.21	11.8
9		1840.	39.0°	18.5°	,,	220.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.27	12.3
11		1905.	38.8°	18.°	,,	290.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.24	12.8
13		1860.	38.7°	20.°	,,	290.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.18	12.9
14		1905.	Operation.											
,,	1 St.	1885.	38.2°	19.°	Norm.	210.	—	—	—	—	—	41.	5.23	9.3
,,	3 ,,	1865.	39.2°	20.°	Weich.	...	...	...	...	,,	,,	37.	4.65	11.9
,,	5 ,,	1875.	39.2°	20.°	...	...	...	...	...	,,	,,	35.	4.13	12.6
,,	7 ,,	1880.	39.4°	20.°	...	...	...	...	...	,,	,,	35.	4.19	13.1
15	1 Tage	1805.	39.1°	17.°	Norm.	250.	—	—	—	,,	,,	38.	4.46	13.3
16	2 ,,	1790.	38.9°	18.°	,,	170.	,,	,,	,,	,,	,,	38.	4.46	13.6
17	3 ,,	1825.	39.0°	20.°	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	40.	4.75	12.6
18	4 ,,	1830.	39.2°	16.°	,,	170.	,,	,,	,,	,,	,,	40.	4.71	12.4
19	5 ,,	1865.	38.9°	17.°	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	42.	5.20	11.2
20	6 ,,	1845.	39.3°	17.5°	,,	200.	,,	,,	,,	,,	,,	43.	5.31	12.3
21	7 ,,	1910.	38.9°	15.5°	,,	270.	,,	,,	,,	,,	,,	45.	5.89	13.4
22	8 ,,	1845.	38.9°	14.°	,,	150.	,,	,,	,,	,,	,,	45.	5.76	10.5
23	9 ,,	1855.	38.9°	14.°	,,	150.	,,	,,	,,	,,	,,	48.	6.02	10.7
24	10 ,,	1876.	38.8°	15.°	,,	160.	,,	,,	,,	,,	,,	48.	6.13	10.9
25	11 ,,	1915.	38.8°	13.°	,,	230.	,,	,,	,,	,,	,,	50.	6.18	10.2
27	13 ,,	1880.	38.7°	17.°	,,	180.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.14	12.1
28	14 ,,	1905.	38.7°	18.5°	,,	150.	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.15	12.3
29	15 ,,	1910.	38.8°	16.°	,,	200	,,	,,	,,	,,	,,	52.	6.37	10.0
30	16 ,,	1960.	38.9°	15.°	,,	220.	,,	,,	,,	,,	,,	51.	6.31	10.5

warmer physiologischer Kochsalzlösung in derselben Menge in die Halsvene.

15 Minuten nach der Operation mässig starke Atemnot. Das Tier war matt, doch erholte es sich nach etwa 1 Sunde, der Atmungszustand verbesserte sich. Die Fresslust blieb ungestört.

42.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Resistenz d. Erythrozyten.	Befund im Blutstrichpraeparate.													
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeisonophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosimophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%	Myelozyten. (%	Ainsozytose. (%)	Vermehrung d. polychromatophilen Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
14.	...	63.8	4.8	27.2	1.4	0.6	2.2	0	0	—	—	—	—
15.	...	64.8	5.0	26.2	0.6	1.4	2.0	0	0	„	„	„	„
12.	...	59.4	5.8	30.6	1.0	0.6	2.6	0	0	„	„	„	„
12.	...	48.2	4.3	42.4	0.6	0.8	2.2	0	0	„	„	„	„
14.	...	55.0	5.0	34.0	0.8	0.8	2.0	0	0	„	„	„	„
14.	...	62.2	5.2	29.4	0.7	0.5	1.9	0	0	„	„	„	„
17.	...	57.6	3.2	35.4	0.6	0.6	2.6	0	0	—	—	—	—
16.	...	19.6	2.6	76.7	0.2	0.2	0.8	0	0	±	„	„	„
17.	...	29.6	3.4	65.8	0.5	0.2	0.5	0	0	±	„	„	„
17.	...	23.8	3.9	70.1	0.6	0.5	0.9	0	0	±	±	„	„
52.	...	40.6	4.8	48.6	1.4	2.0	2.6	0	0	±	±	„	„
76.	...	58.6	5.4	31.2	1.2	1.4	2.2	0	0	+	+	„	„
83.	...	48.6	5.6	41.4	1.2	1.4	1.8	0	0	+	+	„	„
71.	...	62.8	6.6	27.0	1.2	0.6	1.8	0	0	+	+	„	„
63.	...	56.6	5.8	32.6	1.4	1.0	2.6	0	0	+	±	„	„
48.	...	37.6	5.6	53.8	1.0	0.2	1.8	0	0	±	±	„	„
36.	...	53.2	5.6	37.2	1.2	0.4	2.4	0	0	—	∓	„	„
27.	...	58.2	7.2	27.8	1.6	1.4	3.8	0	0	„	—	„	„
24.	...	51.2	8.8	33.2	2.2	0.8	3.8	0	0	„	„	„	„
20.	...	55.5	5.7	35.7	1.2	0.9	1.0	0	0	„	„	„	„
18.	...	50.2	6.2	41.0	1.0	0.6	1.0	0	0	„	„	„	„
14.	...	58.8	5.2	34.2	0.6	0.4	0.8	0	0	„	„	„	„
12.	...	46.4	6.4	43.6	0.8	0.6	2.2	0	0	„	„	„	„
12.	...	54.4	5.8	36.4	0.8	1.0	1.6	0	0	„	„	„	„
10.	...	52.2	6.4	39.2	1.0	0.4	0.8	0	0	„	„	„	„

Vergleicht man nun die Ergebnisse dieser Kontrollversuche mit dem Blutbefund nach Blutwechsel bei den Kaninchen No. 25, 29, 32, so ergibt sich für die letztausgeführten Versuche (Kaninchen No. 43 u. 44) bezüglich der Zahl der retikulären Zellen vom ersten Tage an eine Vermehrung, die am 2. der 3. Tage ihren Höhepunkt erreicht. Danach tritt wieder eine allmähliche Verminderung ein und nach 10 Tagen ist die Norm wiederhergestellt. Dagegen war bei den Blutwechselversuchen (Kaninchen No. 25, 29, 32) die Vermehrung der retikulären Zellen am ersten Tage nur leicht, wurde in 3 oder 5 Tagen deutlich und nach 20 — 24 Tagen erst, nachdem während dieser Zeit der Vermehrungszustand bei täglichen heftigen Schwankungen angehalten hatte, wurde die Norm wiederhergestellt. In den Kontrollversuchen wurden die blutbildenden Organe entsprechend der zeitlichen Anämie gereizt; nach deren Beseitigung kehrt auch die Blutkörperchenneubildung in ihre normalen Grenzen zurück, daher die plötzlich stark ansteigende Vermehrung der retikulären Zellen und nachfolgende allmähliche Verminderung. Bei Blutwechsel tritt die Anämie nicht so plötzlich in Erscheinung, denn die transfusierten Blutkörperchen, die durch die Waschung usw. in ihrer Lebenskraft beeinträchtigt wurden (Hedan, Rüchel, Spitta), gehen nur allmählich zugrunde; inzwischen tritt auch wieder in mässigen Grenzen Neubildung in Erscheinung, sodass bei Blutwechsel die Anämie leichteren Grad zeigt, indessen länger andauert. Weiterhin ist im Gegensatz zu dem Kontrollversuch hier die Zahl der retikulären Zellen vermehrt, während der Hämoglobingehalt normal blieb. In dem Kontrollversuch aber kehrte die Zahl der retikulären Zellen gemeinsam mit dem Hämoglobingehalt zur Norm zurück. Bei beiden ist innerhalb 20 Tagen die Norm wiederhergestellt. Aus alledem ist anzunehmen, dass der Reiz hervorgerufen durch die abnorme Blutkörperchenzersetzung wenigstens 20 Tage lang andauert, d. h. also, dass die transfusierten Blutkörperchen ca. 20 Tage lang deutlich in der Blutbahn zu verfolgen sind. Wahrscheinlich wird eine kleine Menge der transfusierten Blutkörperchen sich noch über diese Zeit hinaus in der Blutbahn des Empfängers erhalten, doch ist infolge der nur allmählichen Zersetzung die Reizung der hämatopoetischen Organe eine nur geringfügige und entzieht sich demnach der Beobachtung.

Im Blutstrichpräparat zeigt sich bei den Versuchen zum Blutersatz, ebenso wie bei den Kontrollversuchen, 3—7 Stunden nach der Operation Lymphozytenverminderung und Vermehrung der pseudoeosinophilen Zellen. Anisozytose, Vermehrung der polychromatophilen Erythrozyten und die Erscheinung der abnormen Leucozyten treten in dem Kontrollversuch am 2.—5. Tage am stärksten zutage und nach 8 Tagen schon ist keine Abnormität mehr zu beobachten. Bei Blutwechsel dagegen kommen diese Anämiesymptome schon am ersten Tage, wenn auch nicht in demselben Maasse wie bei dem Kontrollversuch, zur Beobachtung und erst nach 15—17 Tagen ist die Norm wiederhergestellt. Ein Vergleich des Körpergewichts zeigt, dass bei dem Kontrollversuch die Verminderung relativ lange andauert, dagegen bei Blutwechsel schon nach wenigen Tagen die Norm wiederhergestellt wird.

Aus allen Beobachtungen geht klar die langanhaltende Funktionsfähigkeit der transfusierten Blutkörperchen in der Blutbahn, die ich aus den Veränderungen der Zahl der retikulären Zellen vermutete, hervor, d. h. dass das Vorhandensein der durch Transfusion eingeführten homologenen Blutkörperchen etwa 1 Monat lang im Empfängerleib nachweisbar ist.

III. Über die wiederholte Bluttransfusion.

Es ist sehr fraglich ob nach wiederholter Transfusion identischen Blutes Homoimmunkörper, nämlich Isoagglutinin oder Hämolysin entstehen. Bordet, Kraus und Ludwig fanden nach der Transfusion defibrinierten Blutes anderer Kaninchen Homoimmunkörper im Kaninchenblut. Ebenso beobachteten Ascoli und Klein, Hulet, Ramond u. A. die Entstehung der Immunkörper nach Injektion von Blutkörperchensuspension. Dagegen stehen die Beobachtungen Schultze's, nach denen zwar die Homoimmunkörper nach Injektion von Blutkörperchenlösung entstehen können, während selbst durch wiederholte Transfusion des defibrinierten Blutes seren Entstehung nicht nachweisbar ist. Derselbe Autor fügt hinzu, dass daraus auf die Verhältnisse beim

Menschen nicht zu schliessen sei, denn beim Menschen sind öfters auch vor der Transfusion Isoagglutinin oder hämolytische Stoffe vorhanden. Robertson führte die Entstehung der hämolytischen Stoffe nach wiederholter Transfusion desselben Blutes beim Kaninchen auf die Tatsache des zeitweisen Abnehmens des Hämoglobingehaltes zurück. Nach Lee ging ein Patient nach wiederholter Transfusion desselben Blutes zu Grunde. Wederhack bemerkte an einem männlichen Patienten nach der 2. Transfusion schon heftige Nebenerscheinungen, während diese bei der ersten Transfusion ganz ausgeblieben waren. Beide Autoren sind der Ansicht, dass man bei wiederholter Transfusion den Spender wechseln müsse.

Da die Ansichten über diese Frage indessen sehr verschieden sind, habe ich einige Versuche angestellt, in denen ich 6—10 ccm defibrinierten Blutes desselben Kaninchens an 6 verschiedene Versuchstiere injizierte und alsdann auf den Hämoglobingehalt, die Erythrozytenzahl und auf die Zahl der supravital färbbaren Erythrozyten untersuchte. In diesen Versuchen beobachtete ich an zwei Kaninchen eine Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl und eine deutliche Vermehrung der Zahl der supravital färbbaren Erythrozyten.

Tabelle 43.

Kaninchen No. 58a, männlich.

Datum.	Transf. Blutmenge.	Hämoglobinhalt.	Erythrozytenzahl.	Zahl der retikulären Zellen.
11/XII.	—	51	6 310 000	9
12	10 ccm	53	6 450 000	12
13	10	57	6 810 000	10
14	10	61	6 970 000	6
15	5	68	7 320 000	7
16	5	71	7 550 000	4
17	—	75	7 850 000	2
18	5	72	7 700 000	5
19	5	76	8 030 000	3
20	10	78	8 260 000	2
21	10	84	8 550 000	1
22	5	82	8 860 000	1
23	5	86	9 050 900	4
24	5	88	9 110 000	2
25	—	84	8 930 000	1
26	10	82	9 060 006	5
27	5	90	9 240 000	2
28	—	86	8 700 000	14
29	—	80	8 290 000	56
30	—	72	7 760 000	157

Tabelle 44.

Kaninchen No. 58b, männlich.

Datum.	Transf. Blutmenge.	Hämoglobinhalt.	Erythrozytenzahl.	Zahl der retikulären Zellen.
11/XII.	—	50	6 175 000	12
12	—	52	6 320 000	11
13	—	52	6 210 000	14
14	—	51	6 140 000	12
15	10 ccm	52	6 270 000	10
16	10	56	6 720 000	11
17	—	59	7 160 000	10
18	10	60	6 970 000	8
19	5	65	7 290 000	4
20	5	67	7 440 000	2
21	5	69	7 920 000	5
22	10	71	8 230 000	3
23	—	76	8 760 000	2
24	5	72	8 400 000	1
25	—	74	8 620 000	1
26	5	71	8 420 000	4
27	—	62	7 160 000	62
28	—	66	7 610 000	129
29	—	52	6 430 000	184
30	—	46	5 460 000	176

Diese Veränderungen weisen deutlich auf die Entstehung von Immunkörpern durch die wiederholte Bluttransfusion hin. Infolge der Zersetzung der Blutkörperchen wird die Funktion des Knochenmarkes gesteigert, um die durch Zersetzung ausgefallenen Blutkörperchen zu ersetzen. Daher ist auch die Zahl der retikulären Zellen vermehrt. Zur weiteren Bestätigung dieser Tatsache mischte ich die Blutkörperchen der Spender mit dem Serum der entsprechenden Versuchstiere, bei denen eine Veränderung des Blutbefundes schon nachgewiesen wurde. In diesem Falle war die Agglutination positiv. Sie fiel jedoch negativ aus in den Fällen, da eine Veränderung des Blutbefundes vorher nicht nachzuweisen gewesen war. Nur in einem der letzerwähnten drei Fälle fiel die Reaktion schwach positiv aus.

Da ich nun bei diesen Versuchen die Agglutinationsprobe zwischen Spender-Blutkörperchen und Empfängerserum nicht vor dem Versuche ausgeführt hatte, so injizierte ich das lackfarbig gemachte Blut von Kaninchen deren Erythrozyten mit dem Serum der Empfänger agglutinierten zu den letzteren (2 Kaninchen) und ebenfalls von solchen, deren Erythrozyten mit dem Empfängerserum nicht agglutinierten zu den letzteren (2 Kaninchen) wiederholt. Während des Versuches starb das eine der beiden erst-

genannten Tiere, während das andere deutliche Blutveränderung zeigte. Bei den letzteren 3 Fällen, in denen die Agglutination negativ ausgefallen war, trat keinerlei Veränderung des Blutes ein.

Tabelle 45.

Weibliches Kaninchen No. 58c.

Datum.	Transf. Blutmenge.	Hämoglobingehalt.	Erythrozytenzahl.	Zahl der retikulären Zellen.
20/XI.	—	54	5 810 000	16
21	—	53	5 420 000	17
22	10 ccm	54	5 570 000	20
23	10	57	5 980 000	14
24	5	62	6 430 000	9
25	5	—	—	—
26	—	—	—	—
27	10	—	—	—
28	5	72	7 530 000	2
29	5	75	8 010 000	3
30	5	68	6 980 000	6
1/XII.	—	61	6 120 000	26
2	—	47	4 700 000	98

Aus diesem Versuche schliesse ich, dass durch Injektion von Blut zwischen 2 Kaninchen, deren Blutstruktur nicht identisch, Homoimmunkörper entstehen können. So habe ich denn in einem weiteren Versuche, dessen Ergebnisse aus der folgenden Tabelle ersichtlich sind, die Agglutinationsprobe vor und nach der Blutinjektion vorgenommen.

Tabelle 46.

Kaninchen No.	Agglutination v. d. Injektion.								Injektions- Menge.	Injektions- Intervall.	Anzahl	Agglut. n. d. Injekt.					
	1	2	3	4	5	6	7	8				10	12	14	16	18	20
Weibl. No. 73a.	++	+	+	+	+	+	—	—	10 ccm.	2 Tage.	10	+	+	+	+	+	±
Männl. No. 73b.	+	+	+	+	—	—	—	—	„	„	4	+	+	—	—	—	—
„ No. 73c.	—	—	—	—	—	—	—	—	„	„	5	—	—	—	—	—	—
„ No. 73d.	—	—	—	—	—	—	=	—	„	„	5	—	—	—	—	—	—

(In dieser Tabelle bedeutet × den Verdünnungsgrad.)

Daraus ergibt sich also, dass eine Steigerung der Agglutination durch wiederholte Transfusion auf die Fälle beschränkt ist,

bei denen Unterschiede der Blutarten vorhanden sind. Daher muss man bei der wiederholten Bluttransfusion, wie Wederhack das schon ausführte, nicht nur verschiedene Spender, sondern auch Spender wählen, die verschiedene Blutarten oder mit dem Empfänger gleiche Blutart haben.

Dieses Ergebnis ist jedoch gänzlich auf Tierversuche begründet und ohne weiteres auf den Menschen nicht anwendbar, weil selbst wenn die Blutarten verschieden sind die Agglutination zwischen den transfusierten Blutkörperchen und dem Serum des Empfängers doch fehlen kann, so z. B. wenn man (O) — Blutkörperchen zu den anderen drei Arten von Blutkörperchen transfusiert oder (A) oder (B) zu einem (AB) Blutkörperchentrager. Ob in diesen Fällen im Empfänger gegen die transfusierten Blutkörperchen Immunkörper entstehen oder nicht, kann ich nicht beurteilen, doch zeigte uns Ashby, dass keinerlei Veränderung in seinen Fällen eintrat, trotz wiederholter Transfusion von (O) Blutkörperchen und es lässt sich vermuten, dass keine Immunkörper entstanden. Denn wenn durch Transfusion von (A) oder (B) Blutkörperchen zu (AB) Homoimmunkörper entstehen würden, so müsste entweder Autoagglutination oder aber Strukturveränderung im Empfängerblut entstehen. Eine derartige Erscheinung ist aber noch nirgends beobachtet worden, sodass wir die Annahme einer Entstehung von Homoimmunkörpern bei solchen Fällen als unwahrscheinlich ablehnen müssen. Wenn eine Agglutination zwischen Serum des Empfängers und Blutkörperchen des Spenders besteht, so muss daher die wiederholte Bluttransfusion vermieden werden.

IV. Über die Wirkung der Transfusion bei Verblutungsanaemie.

Die Wirkung der Bluttransfusion studierte ich an Kaninchen, bei denen künstlich hochgradige Verblutungsanaemie erzeugt worden war. An 4 Kaninchen wurde täglich eine Blutentnahme aus der Ohrvene in einem Umfange von ca. 1/100 des Körpergewichts ausgeführt. Nach 5 maliger Blutentnahme transfusierte ich zu drei Kaninchen so viel Erythrozytensuspension in ccm, als ich vorher an Blut entnommen hatte, in die V. jugularis und dem 4. Kaninchen, als Kontrolle, Kochsalzlösung in der gleichen Menge.

Versuch 61. Männliches Kaninchen No. 111. Gesamte Blutentnahme 119 ccm.

♂ Kaninchen No. 111.

Tabelle

Datum.	Entgenommene Blutmenge.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend.)
19/XI.	27.ccm	2528.	39.°0c	17.5c	Norm.	200.	—	—	—	—	—	55.	6.50	11.8
20	27.	2583.	39.0	18.5	„	180.	„	„	„	„	„	43.	5.14	16.9
21	20.	2538.	39.0	17.0	„	195.	„	„	„	„	„	34.	3.64	20.1
22	25.	2538.	38.9	13.0	„	150.	„	„	„	„	„	27.	2.83	19.3
23	25.	2328.	39.2	13.5	„	...	„	„	„	„	„	25.	2.44	15.0
„			Transfusion d. Erythrozytensuspension.											
24	10.	2623.	39°.5	15°.5	„	270.	—	—	—	—	—	60.	6.14	18.9
25	6.	2602.	38°.7	16°.0	„	190.	„	„	„	„	„	58.	5.92	12.5
27	5.	2588.	39°.0	17°.0	„	130.	„	„	„	„	„	54.	5.71	17.0
29	4.	2528.	39°.0	17°.5	„	120.	„	„	„	„	„	52.	5.56	7.8

Versuch 62. Männliches Kaninchen No. 112. Gesamte Blutentnahme 107 ccm.

♂ Kaninchen No. 112.

Tabelle

Datum.	Entgenommene Blutmenge.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemparatur.	Zimmertemparatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätszunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
26/XI.	25.ccm	2338.	37°.8c	16°.c	Norm.	210.	—	—	—	—	—	72.	9.24	11.2
27	22.	2078.	38°.7	17°.	„	180.	„	„	„	„	„	56.	6.05	26.7
28	25.	2068.	39°.3	15°.	„	140.	„	„	„	„	„	40.	4.65	21.4
29	22.	1903.	39°.5	17°.	„	50.	„	„	„	„	„	31.	3.80	17.9
30	10.	1833.	39°.2	15°.5	„	0	„	„	„	„	„	30	3.77	33.4
„			Transfusion d. Erythrozytensuspension.											
1/XII.	6.	1923.	39°.2	16.°5	„	60.	—	—	—	—	—	74.	8.72	23.7
2	6.	1958.	40°.2	17.°0	„	90.	„	„	„	„	„	71.	8.04	21.6
4	6.	2058.	38°.5	18.°0	„	80.	„	„	„	„	„	68	7.80	15.5

Transfusion von 75 ccm. Erythrozytensuspension, von anderen Kaninchen stammend.

47.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Viscosität.	Befunde im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform n. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Ainsozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
12.	4.5	38.4	8.8	43.8	5.6	0.6	2.8	0	0	—	—	—	2
39.	3.4	49.6	9.2	34.2	4.8	0.8	1.4	0	0	∓	±	—	18
52.	3.2	44.8	9.7	34.7	7.0	0 8	2.5	0.5	0	+	±	±	57
104.	10.1	34.0	7.8	47.7	5.3	1.7	2.1	0	1.2	++	+	+	58
86.	30.5	29.8	9.6	49.2	6.4	0.9	2.7	0.1	1.4	++	+	+	36
24.	5.2	30.0	5.4	57.6	4.6	0.6	1.6	0.2	0	++	±	—	32
18.	4.1	35.2	9.8	45.0	6.8	0.2	2.8	0.2	0	±	∓	—	10
14.	4.25	39.6	9.4	43.0	6.2	0.4	1.4	0	0	∓	—	—	5
16.	4.15	26.2	11.2	50.0	9.8	0	2.4	0.4	0	—	—	—	1

Transfusion von 108 ccm. Erythrozytensuspension aus anderen Kaninchen.

48.

Retikuläe Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Viscosität.	Befunde im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lymphozyten. (%)	Grosse Lymphozyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform n. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Türk'sche Reizungsform. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktierung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
8.	5.2	42.0	7.4	44.8	3.8	0.8	1.0	0.2	0	—	—	—	0
17.	4.0	33.8	9.4	44.6	7.4	1.0	3.8	0	0	—	∓	—	0
34,	3.5	39.4	8.6	44.4	5.8	0.8	1.0	0	0	+	±	±	4.
94.	2.85	29.8	7.2	54.4	5 8	0.4	2.0	0	0.2	++	+	+	12.
106.	3.2	14.5	7.3	67.5	6.4	0.3	1.1	0.1	0	++	+	+	21.
39.	8.5	26.0	7.7	58 3	6 0	0.5	1.1	0.2	0	+	+	+	16.
22.	7.6	31.0	11.4	45.6	8.6	0	2.6	0	0.8	+	±	—	2.
8.	5.25	30 8	11.4	46.0	9.8	0.4	1.0	0.6	0	∓	—	—	4.

Versuch 63. Weibliches Kaninchen No. 113. Gesamte Blutentnahme 96 ccm.

Kaninchen No. 113. Tabelle

Datum.	Entgenommenes Blutmenge.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
3/XII.	19.	1733.	38.°5c	19.°c	Norm.	190.	—	—	—	—	—	72.	6.77	16.5
4	20.	1828.	38.°5	17°	„	60	„	„	„	„	„	58.	5.83	13.8
5	18.	1788.	38.°5	16.°	„	190.	„	„	„	„	„	47.	4.67	15.8
6	19.	1848.	38.°5	17.°	„	140.	„	„	„	„	„	34.	3.79	22.4
7	20.	1909.	38.°9	15.°5	„	160.	„	„	„	„	„	34.	3.04	23.5
„			Transfusion der Erythrozytensuspen i n.											
8	7.	1930.	39.°3	11.°	„	16[illegible].	—	—	—	—	—	61.	6.58	24.8
9	7.	1869.	39.°0	11.°	„	160.	„	„	„	„	„	61.	6.29	12.2
11	7.	1928.	38.°4	14.°	„	140.	„	„	„	„	„	58.	6.31	12.1

Versuch 64. Weibliches Kaninchen No. 114. Gesamte Blutentnahme 109 ccm.

♀ Kaninchen No. 114. Tabelle

Datum.	Entgenommenes Blutmenge.	Körpergewicht in Gramm.	Körpertemperatur.	Zimmertemperatur.	Beschaffenheit d. Stuhls.	Harn. Tagesmenge.	Harn. Eiweissprobe.	Harn. Haemoglobinprobe.	Harn. Gallenfarbstoffprobe.	Haemolyse.	Affinitätzunahme d. Erythrozyten.	Hb.-gehalt.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)
16/XII.	24 ccm	2263.	39.0	9.°c	Norm.	120.	—	—	—	—	—	59.	6.92	11.1
17	22.	2188.	39.0	11.°5	„	90	„	„	„	„	„	47.	5.24	11.2
18	21.	2180.	39.0	14.°5	„	85.	„	„	„	„	„	40.	4.49	14.9
19	21.	2158.	38.4	15.°0	„	80.	„	„	„	„	„	...	...	...
20	21.	2128.	39.4	12.°0	„	120.	„	„	„	„	„	29.	*29.1	12.4
20			Kochsalzlösunginfusion.											
21	7.	2018.	38.4	14.°0	„	105.	—	—	—	„	„	29.	24.6	10.0
22	5.	2098.	37.5	13.°5	„	120.	„	„	„	„	„	28.	28.9	21.5
24	9.	1908.	39.4	9.°5	„	110.	„	„	„	„	„	30.	36.4	16.5
27	8.	1901.	38.4	15.°0	„	95.	„	„	„	„	„	33.	46.5	13.6

Injektion von 92 ccm. Erythrozytensuspension von anderen zwei Kaninchen.

49

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Viscosität.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lympho-zyten. (%)	Grosse Lympho-zyten. (%)	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leuko-zyten. (%)	Basophile Leuko-zyten. (%	Türk'sche Reizungs-form. (%)	Myelozyten. (%	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punktie-rung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
9.	4.6	42.3	5.4	44.8	2.9	0.2	4.3	0	0	—	—	—	0
27.	3.6	32.4	4.4	54.0	3.8	0.2	5.2	0	0	—	—	—	0
63.	3.1	56.4	7.0	24.8	3.6	0.4	3.8	0	1.0	+	±	±	12.
119.	2.75	33.2	6.8	50.2	4.8	0.8	3.4	1.2	1.6	+	+	±	14.
104.	2.7	40.0	7.6	40.6	4.4	0.2	5.2	0	2.0	++	++	±	32.
53	5.3	41.0	6.9	44.0	3.7	0.4	3.2	0.4	0.4	++	+	—	31
34.	4.55	37.3	8.1	44.5	5.5	0.2	3.4	0.7	0.2	+	±	—	5.
12.	4.55	46.6	6.2	39.6	4.2	0.2	2.6	0.2	0.2	—	-	—	2.

Transfusion von 90 ccm. physiologischer Kochsalzlösung.

50.

Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Viscosität.	Befund im Blutstrichpraeparate.											
		Kleine Lympho-zyten. (%	Grosse Lympho-zyten. (%	Pseudoeosinophile Leukozyten. (%	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leuko-zyten. (%	Basophile Leuko-zyten. (%	Türk'sche Reizungs-form. (%	Myelozyten. (%	Anisozytose.	Vermehrung d. polychromatophile Erythrozyten.	Basophile Punkte-rung d. Erythrozyten.	Kernhaltige Erythrozyten.
6.	4.2	37.4	9.2	39.2	6.2	0.6	7.4	0	0	-	—	—	0
9.	3.2	47.6	9.6	31.6	7.4	0.4	3.2	0.2	0	∓	—	—	4.
28.	2.9	44.4	6.8	36.8	6.2	1.6	2.8	0.6	0	±	±	+	19.
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
109.	2.4	50.4	10.0	32.0	5.8	0.6	0.8	0.2	0.2	++	+	+	29.
178.	2.6	36.6	4.8	49.4	2.6	0.2	3.2	0.2	3.0	++	+	+	38.
97.	2.9	36.5	5.3	49.8	4.7	0	2.4	0.2	1.0	++	+	—	57.
88.	3.4	42.0	5.6	40.6	4.4	0	4.4	0.6	2.4	+	±	—	31.
83.	3.3	53.0	7.2	32.4	4.2	0.4	1.6	0.6	0.6	+	±	—	14.

Nach der Blutentnahme waren die Tiere entkräftet, appetitlos und demgemäss nahm auch das Körpergewicht ab. Wird die Bluttransfusion in diesem Stadium durchgeführt, so erholen sich Kräfte und Fresslust sofort.

Auf Atmungszustand und Körpertemperatur konnte keinerlei Einfluss beobachtet werden. Die Tagesmenge des Harns nahm nach der ersten Blutentnahme ab, kehrte aber schon nach der zweiten Blutentnahme zur Norm zurück. Wurde die Harnreaktion sauer oder schwach sauer, so nahm die Tagesmenge bedeutend, selbst bis zur Anurie ab. Nach der Transfusion nahm die Harnmenge sofort wieder zu und die Reaktion des Harns wurde wieder alkalisch. Die Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl hält gleichen Schritt mit der Blutentnahme. Nach der vierten Blutentnahme zeigt sich keine Verminderung des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl mehr. Das ist wahrscheinlich einerseits durch eine Funktionssteigerung des hämatopoetischen Organs und andererseits durch einen Stillstand in der durch das Eindringen von Körpersäften in des Blut nach der Blutentnahme bedingten Blutverdünnung zu erklären.

Unmittelbar nach der Transfusion stiegen Hämoglobingehalt und Erythrozytenzahl entsprechend der transfusierten Menge auf, dagegen bei dem Kontrollversuche noch 1 Woche nach der Blutentnahme Erythrozytenzahl und Hämoglobingehalt weit unter der Norm standen.

Nach der ersten Blutentnahme tritt Verblutungsleukozytose ein, nach der zweiten Blutentnahme, bis nach der Transfusion treten indessen keine bedeutenden Schwankungen in der Leukozytenzahl mehr ein.

Vom ersten Tage nach der ersten Blutentnahme an nahmen die supravital färbbaren Erythrozyten zu und erreichte ihre Zahl nach der 4.—5. Blutentnahme das Maximum (d. i. dass 10—13 fache der Norm). Schon am ersten Tage nach der Transfusion kehrt dann aber ihre Zahl auf das 2—6 fache der Norm zurück und erreicht am 4. Tage die Norm. Im Vergleich hierzu geht in dem Kontrollversuch die Abnahme der Zahl der supravital färbbaren Erythrozyten nur sehr langsam vor sich und zeigte noch eine Woche nach der Kochsalzinfusion über das zehnfache der Zahl der Norm. Daraus ist zu schliessen, dass bei dem Kontrolltier noch nach einer Woche die blutbildenden Organe lebhaft

arbeiteten, d. h. dass der Blutersatz bis zu dieser Zeit noch nicht beendet war. Dagegen kehrte die Tätigkeit der blutbildenden Organe schon 4 Tage nach der Transfusion zur Norm zurück, d. h. das transfusierte Blut wird im Empfängerleib gut benützt.

Die Blutviscosität wurde nach Hess geprüft. Die Viscosität des Kaninchenblutes vor dem Versuch stand zweischen 4.2 und 5.2 nach dem Hess'schen Viscosimeter. Mit jedesmaliger Blutentnahme nimmt sie ab und zwar ist die Abnahme um 1.0 — 1.2 nach der ersten Blutentnahme am stärksten. Nach der 3. und 4. Blutentnahme, in welchem Stadium auch die Abnahme des Hämoglobingehaltes und der Erythrozytenzahl gering war, war auch die Abnahme der Viscosität gering, sodass also die Abnahme der Viscosität im allgemeinen mit der der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes gleichen Schritt hält. Bei dem Kontrollversuch wurde auch nach der Infusion der Kochsalzlösung die Norm nicht wiederhergestellt, dagegen bei den übrigen Versuchen nach der Transfusion die Viscosität 0.7 — 2.3 über die Norm stieg und erst nach einigen Tagen zur Norm zurückkehrte. Die Viscositätsveränderung in diesen Versuchen kann man sich so denken, dass sie verursacht ist von der Abnahme der Blutkörperchen durch die Blutentnahme und der Verdünnung des Blutes durch das Eindringen der Körpersäfte. Demgemäss ist es auch erklärlich, warum sie gleichen Schritt mit der Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes hält.

Aus den Blutstrichpräparaten ersieht man Anisozytose und eine Vermehrung der polychromatophilen Erythrozyten, welche beiden Erscheinungen allmählich stärker wurden. Vier Tage nach der Transfusion wurden diese Veränderungen abgeschwächt, während bei dem Kontrollversuche noch 6 Tage nach der Injektion merkliche Veränderungen vorhanden waren. Die basophile Punktierung der Erythrozyten erschien erst am 3. Tage nach der ersten Blutentnahme und verschwand nach der Transfusion vollständig. Auch die kernhaltigen Erythrozyten erschienen erst 2 — 3 Tage nach der ersten Blutentnahme und nahmen allmählich zu, um nach der Transfusion wieder bedeutend abzunehmen.

Als abnorme Leukozyten kamen die pseudoeosinophilen und basophilen Myelozyten in Erscheinung und auch diese wurden bis zur Transfusion vermehrt, um nach der Transfusion wieder abzunehmen. Diese Befunde an den Blutstrichpräparaten sind auf

das Vorkommen der jungen Blutzellen im zirkulierenden Blute, entstanden durch Reizung der hämatopoetischen Organe durch die Blutentnahme zurückzuführen. Durch Bluttransfusion wurde dann die Reizung der hämatopotischen Organe beseitigt, dem entsprechend verschwanden die jungen Blutzellen aus dem zirkulierenden Blute und das bedeutet nichts anderes, als dass das transfusierte Blut die Bedürfnisse des Tierkörpers erfüllt.

Nach der 4. Blutentnahme nahm der Prozentanteil der Lymphozyten ab und das ist wahscheinlich auf den w. o. angeführten Stillstand in dem Eindringen der Lymphe zurückzuführen. Andere nennenswerte Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Weiterhin stellte ich in diesen Versuchen die maximale Sauerstoffkapazität und die Dissoziation des Blutes fest, wobei mir Herr Dr. Sano behilflich war. Auch an dieser Stelle möchte ich dem Herrn Kollegen für seine liebenswürdige Unterstützung meinen herzlichsten Dank aussprechen, sowie ich dem Herrn Prof. Dr. Itagaki für die gütige Erlaubnis meine diesbezgl. Versuche im Labor. des physiol. Instituts auszuführen, herzlichst danke.

Kaninchen No. 111. Tabelle 51.

Datum.	Operat. tage.	O_2 Max. Kapazität.	O_2 Bindungskraft.	O_2 partieller Druck / Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck / Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck / Sättigungsgrad.
19/XI.	1	0.1352	...	10.0 mmHg / 39.0	13.0 / 55.5	2.50 / 87.0
20	2	0.1023	...	...	18.0 / 54.0	26.5 / 69.0
21	3	0.0700	...	10.0 / 15.0	15.0 / 26.0	25.0 / 49.0
22	4	0.0557	...	...	16.0 / 25.0	26.0 / 40.0
23	5	...	...	...	...	...
24	6	0.1425	...	...	13.0 / 94.0	...
25	7	0.1190	...	...	15.0 / 28.0	...
27	9	0.1120	...	...	15.0 / 58.0	...

Kaninchen No. 112.

Tabelle 52.

Datum.	Operat. tage.	O_2 Max. Kapazität.	O_2 Bindungskraft.	O_2 partieller Druck	Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck	Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck	Sättigungsgrad.
26/XI.	1	0.1575	50.2	24.6 mmHg.	71.0	15.5	52.5	9.6	16.5
27	2	0.1460	60.8	24.0	77.0	15.0	55.0	...	
28	3	0.0848	65.0	23.0	82.5	15.0	58.0	...	
29	4	0.0772	40.5	23.6	53.0	17.0	34.5	...	
30	5	0.0616	34.2	21.5	39.5	15.0	25.0	...	
1/XII.	6	0.2400	57.3	...		15.0	52.5	...	
2	7	0.1400	60.7	...		15.0	45.5	...	
3	9	0.1182	71.0	...		14.0	47.0	...	

Kaninchen No. 113.

Tabelle 53.

Datum.	Operat. tage.	O_2 Max. Kapazität.	O_2 Bindungskraft.	O_2 partieller Druck	Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck	Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck	Sättigungsgrad.
3/XII.	1	0.1852	62.5	22.0 mmHg.	85.0	15.0	70.0	10.0	40.0
4	2	0.1334	66.4	23.5	83.3	14.0	63.0	...	
5	3	0.1074	69.8	21.5	80.5	13.5	52.5	...	
6	4	0.0722	67.6	22.0	71.5	14.0	52.0	8.5	21.5
7	5	0.0628	82.3	22.0	52.5	12.5	38.0	...	
8	6	0.1840	64.6	...		13.6	60.5	...	
9	7	0.1835	43.7	...		14.0	39.4	...	
11	9	0.1770	56.0	...		14.5	54.0	...	

Kaninchen No. 114. Tabelle 54.

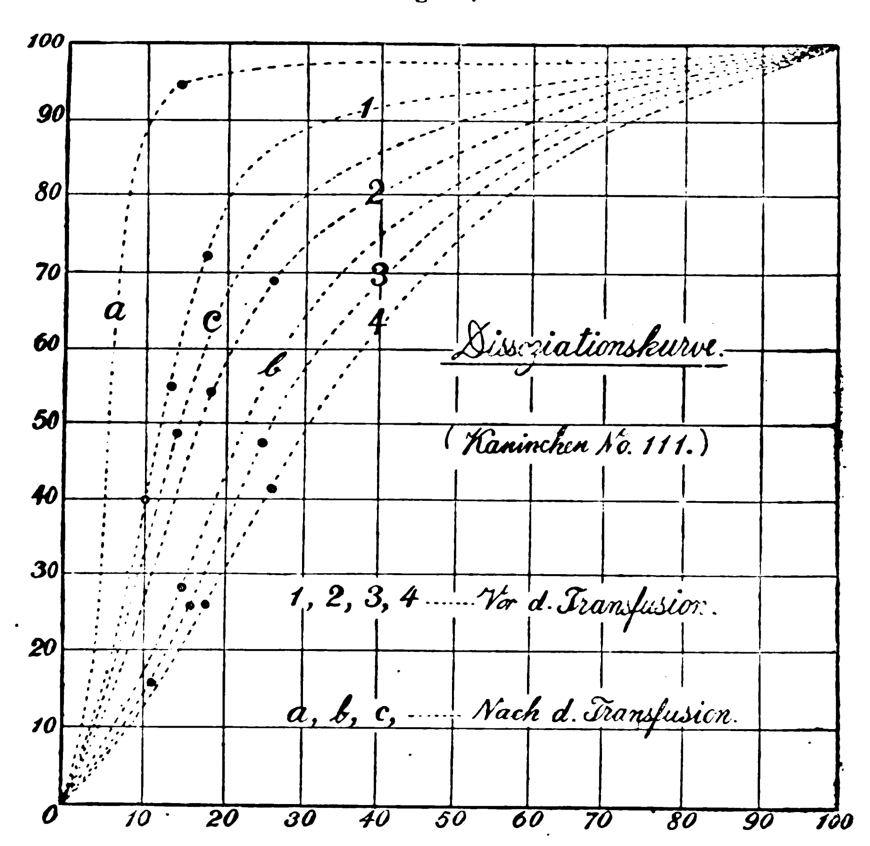
Datum.	Operat. tage.	O_2 Max. Kapazität.	O_2 Bindungskraft.	O_2 partieller Druck / Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck / Sättigungsgrad.	O_2 partieller Druck / Sättigungsgrad
16/XII.	1	0.1515	56.0	22.3 mmHg. / 82.0	15.0 / 73.0	11.0 / 61.0
17	2	0.0993	73.3	22.0 / 73.0	14.0 / 61.0	8.0 / 38.0
18	3	0.0960	73.5	...	13.0 / 63.5	...
19	4	0.0720	72.5	...	15.0 / 59.0	...
20	5	0.0717	72.2	22.0 / 59.0	15.0 / 47.0	...
22	7	0.0548	67.7	...	14.0 / 46.8	...
24	9	0.0577	55.4	...	14.0 / 28.0	...
27	12	0.0700	74.4	...	15.0 / 68.0	...

Die maximale Sauerstoffkapazität nahm, im Zusammenhang mit der Abnahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehaltes, stufenweise ab. Nach der Transfusion stieg sie indessen bis über die Norm auf, um erst nach einigen Tagen dann wieder zur Norm zurückzukehren; im Kontrollversuch dagegen war sie nach einer Woche noch viel geringer als vor der Operation. Da die Dissoziationsverhältnisse in der Tabelle nur schwer zu übersehen sind, habe ich sie in der nachstehenden Dissoziationskurve (Fig. 4.) wiedergegeben.

Eine gewisse Blutentnahme kann das Tier gut kompensieren, danach aber fällt, wie oben ersichtlich, die Kurve ab und wird durch die Transfusion über die Norm erhöht. Nach einigen Tagen kehrt sie dann zur Norm zurück, während die Herstellung der Norm im Kontrollversuch sich bedeutend verspätet.

Über die Sauerstoffbindungskraft ist bei dem starken Abweichen der Ergebnisse untereinander in dieser geringen Anzahl von Versuchen kaum ein Schluss möglich.

Fig. 4.



Im Ganzen lässt sich aus den ausgeführten Versuchen schliessen, dass die Transfusion von Blut bei Verblutungsanämie ihre Aufgabe vollkommen erfüllt.

V. Vergleichende Versuche über die Erhaltung des Blutdruckes durch Bluttransfusion und Infusion von verschiedenen Injektionsmitteln.

Dass die intravenöse oder subkutane Injektion von 0.85% iger NaCl-Lösung oder Ringer-Lösung eine eklatante Wirkung auf die Herzfunktion besitzt, ist bekannt. Neuerdings zieht man 6% ige Gummilösung oder 5.4% ige Traubenzuckerlösung zur Anwendung bei Anämie oder als Herzmittel vor, weil deren den

Blutdruck erhaltende Wirkung eine nachhaltigere ist. Oft scheint es erwünscht die Erhaltung des Blutdrucks mit Hilfe der Bluttransfusion zu erreichen; ich habe deshalb einige vergleichende Tierversuche über die Wirkung der Bluttransfusion und verschiedener Injektionsmittel auf die Erhaltung des Blutdruckes ausgeführt.

Zur Durchführung des Versuches fixiert man das Kaninchen auf dem Operationstisch und führt einen Hautschnitt an der Mittellinie des Halses aus, legt die Trachea und A. carotis simistra frei und führt in die Trachea eine Trachealkanüle und in die A, carotis eine Gefässkanüle ein. Beide werden mittels Gummischlauch mit der Marey'schen Trommel bezw. dem Quecksilbermanometer verbunden und die Blutdrucks- und Atmungskurve auf dem Kymographion verfolgt. Nach Entnahme einer gewissen Menge Blut aus der A. carotis dextra und Injek-

Tabelle

Kaninchen No. u. Geschl.	Datum.	Körpergew in Gramm.	Entnomm. Blutmenge in ccm.	Art u. Menge der Injektion.	(ccm)	Vor d. Injektion.	Nach d. A. Calotis Unterb.
No. 125 ♀	6/11.	1730.	30.	Ringer's Lösung.	30.	7.4	—
No. 127 ♀	7	1680.	20.		25.	11.2	—
No. 124 ♀	5	2100.	35.		35.	9.2	13.1
No. 143 ♂	16	2240.	20.	NaCl. (0.85%) Lösung.	25.	12.4	14.6
No. 141 ♂	15	2080.	20.		25.	11.8	15.9
No. 122 ♂	4	1830.	24.	Gummilösung.	25.	10,5	12.0
No. 121 ♀	4	1930.	20.		25.	—	—
No. 129 ♀	8	1160.	25.	Blutzitratlösung.	25.	9.5	11.8
No. 126 ♂	6	1740.	27.		20.	10.7	10.9
No. 128 ♀	7	2340.	25.		25.	11.6	—
No. 123 ♀	5	1870.	27.	Genuines Blut.	25.	10.4	—
No. 131 ♂	9	2500.	25.	Blutplasma.	25.	10.2	—
No. 135 ♀	11	2140.	25.		25.	9.2	10.8
No. 132 ♂	9	2220.	25.		25.	15.3	15.4
No. 133 ♀	10	1720.	20.	Erythrozytensuspension.	20.	11.4	13.1
No. 134 ♀	10	2210.	26.		29.	10.8	13.1
No. 137 ♀	12	2340.	34.		35.	12.0	12.4
No. 130 ♀	8	2570.	25.		25.	12.8	15.1
No. 138 ♀	13	1810.	29.		27.	12.2	10.2
No. 136 ♀	11	2160.	—	Kontroll.	—	11.0	—
No. 139 ♀	14	1690.	—		—	9.7	14.4
No. 140 ♀	15	3240.	—		—	9.6	11.4
No. 144 ♀	17	2080.	—		—	10.2	12.6

tion von Blut oder verschiedener Lösungen in die V. jugularis dextra, werden beide Gefässe unterbunden. Da in diesem Versuche die Blutzirkulation durch Unterbindung der beiderseitigen A. carotis und durch die lange Dauer der Fixation des Tieres auf dem Operationstisch, eine Herabsetzung des Blutdruckes durch Entkräftung des Tieres auch ohne die Blutentnahme selbstverständlich erscheinen muss, so habe ich als Kontrollversuch einen weiteren Versuch unter den gleichen Bedingungen wie den vorangehenden, jedoch ohne Blutentnahme und Injektion, gemacht.

Bei den vergleichenden Versuchen wurde zur Injektion in Anwendung gebracht: 0.85% ige NaCl-Lösung, Ringer-Lösung, 6% ige Gummilösung, unverändertes Blut, mit Natriumzitrat ungerinnbar gemachtes Blut, Plasma und Erythrozytensuspension. Als Versuchstiere dienten 23 Kaninchen.

55.

Blutdruck (Hg.-Höh in con.)											
Unmitt. n. d. Blutentnahm.	5 Minuten n. d. Blutentnahme.	Unmitt. n. d. Injekt.	30 Minuten n. d. Injekt.	1 Stunde n. d. Injekt.	2 Stunden n. d. Injekt.	3 Stunden n. d. Injekt.	4 Stunden n. d. Injekt.	5 Stunden n. d. Injekt.	6 Stunden n. d. Injekt.	7 Stunden n. d. Injekt.	8 Stunden n. d. Injekt.
2.1	—	8.8	5.2	5.8	4.8	1.1	1.2	0.6	0.4	—	—
3.5	9.4	12.4	11.2	10.3	8.7	2.1	1.8	1.2	0.7	—	—
2.4	1.4	5.0	1.8	0.8	—	—	—	—	—	—	—
4.7	6.3	12.0	10.6	9.8	8.5	3.4	2.2	3.0	1.8	—	—
6.6	—	14.2	8.0	8.2	8.8	3.7	5.3	1.8	4.0	—	—
2.4	6.2	12.6	7.3	7.1	6.5	8.6	8.4	8.5	8.4	—	—
4.4	7.2	10.4	8.8	9.3	8.5	7.7	6.7	7.2	—	—	—
6.9	8.4	11.9	10.5	9.8	10.0	10.1	9.9	9.0	—	—	—
1.3	6.4	7.8	12.1	10.0	9.8	9.1	7.4	7.3	6.4	—	—
1.4	7.8	10.4	12.3	11.2	10.7	10.2	9.4	9.1	8.6	—	—
3.1	8.5	13.1	10.7	10.6	9.8	8.9	8.7	9.1	8.2	—	—
—	7.8	6.4	10.5	10.6	10.7	10.0	8.8	7.8	7.2	6.9	—
2.8	7.8	14.7	10.2	9.7	9.5	9.5	8.1	8.6	7.2	8.8	8.4
5.7	6.9	4.0	11.4	8.2	7.3	3.8	2.8	2.0	1.4	1.5	—
10.8	12.4	12.0	13.4	12.8	1[illegible].9	8.6	11.0	11.4	11.2	10.1	—
13.4	11.8	11.1	10.8	7.1	11.2	8.2	9.8	4.9	6.4	7.1	6.3
4.9	10.6	15.2	—	8.7	9.6	6.8	8.7	9.9	6.0	10.2	10.2
4.7	9.0	15.3	11.2	11.2	8.6	5.9	5.7	5.6	5.2	5.8	—
3.8	8.2	14.9	13.9	—	7.9	7.6	7.2	5.3	4.8	4.6	—
—	—	—	11.2	10.2	9.0	8.1	7.8	6.5	7.0	6.7	6.6
—	—	—	12.5	12.4	12.0	11.4	10.6	9.4	9.4	8.0	8.7
—	—	—	12.3	12.8	11.8	10.0	9.6	8.7	8.4	7.9	7.2
—	—	—	11.4	11.2	10.8	10.7	9.9	9.2	8.4	8.8	8.4

Aus den in vorstehender Tabelle gemachten Aufzeichnungen ergibt sich zunächst einmal eine mässige Zunahme des Blutdruckes bei beiderseitiger Unterbindung der A. carotis vor der Blutentnahme. Als deren Ursache sind der Einfluss der Nerven, Zirkulationsstörung in den Blutgefässen des Kopfes, andererseits relative Zunahme des Blutvolums in den übrigen Körperteilen anzusehen.

Unmittelbar nach der Blutentnahme fiel der Blutdruck steil bis zu einem gewissen Punkte ab, um nach einigen Minuten allmählich wieder aufzusteigen, doch ging diese Steigerung nicht über die Höhe vor der Blutentnahme hinaus. Die Blutdruckveränderung hängt von der Geschwindigkeit der Blutentnahme und der Kompensationskraft der einzelnen Tiere ab. So zeigte sich z. B. bei Kaninchen No. 134 eine Blutdruckssteigerung nach der Blutentnahme, während bei Kaninchen No. 124 nach der Blutentnahme Blutdruckssenkung ohne temporäre Erholung eintrat. Als Ursache kann man im ersteren Falle eine temporäre Kompensation für den Blutmangel und die Blutdrucksenkung durch Gefässkontraktion annehmen, während im letzteren Falle die starke Blutentnahme ausserhalb der Erholungskraft des Tieres stand.

Nach Einverleibung der Lösungen oder des Blutes stieg der Blutdruck in der Mehrzahl der Fälle. Bei den Kaninchen No. 131, 132, 133 jedoch fiel er ab und diese Erscheinung ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass es sich in diesen drei Fällen um Transfusion von Blutplasma handelt, das Natriumzitrat (welches, wie oben schon erwähnt, die Eigenschaft hat den Blutdruck temporär herabzumindern) in 1% iger Konzentration enthält.

Drei Stunden nach der Injektion von Ringer-Lösung oder 0.85% iger NaCl-Lösung trat eine bedeutende Blutdruckerniedrigung ein, die, verglichen mit dem Zustande vor der Injektion, 15—31% betrug. Die Entnahme grosser Mengen Blut führte, beinahe noch vor dem Versuchsabschluss, zum Tode der Versuchstiere. Dagegen war die Erniedrigung des Blutdruckes nach der Injektion von Blut- und Gummilösung sehr gering und hielt sich im allgemeinen mit der des Kontrollversuches auf gleicher Höhe. Sechs Stunden nach der Injektion betrug der Blutdruck noch 70%.

Wie angenommen worden war, fiel bei dem Kontrollversuch der Blutdruck ebenfalls ab, doch war dieser Abfall im Verhältnis zu dem nach der Injektion von Ringerlösung oder 0.85% iger NaCl-Lösung gering und blieb im Minimalfall (Kaninchen No. 216) bis 8 Stunden nach der Operation noch auf 60% des normalen Blutdrucks erhalten.

Da in den zur Injektion verwendeten präservierten Erythrozyten das Blutplasma fehlt, so schien es mir wünschenswert zu entscheiden, ob die blutdruckerhaltende Wirkung dem Blutplasma, den Erythrozyten oder beiden zuzuschreiben ist. Der Erfolg der Injektion nach der Blutentnahme ist aus oben gegebener Tafel ersichtlich.

Bis auf einen Fall blieb der Blutdruck noch 7—8 Stunden nach dem Eingriff auf 50—90% erhalten. In dem Ausnahmefalle (Kaninchen No. 132) fiel der Blutdruck schon nach drei Stunden bedeutend ab und betrug nach 7 Stunden nur noch 10% des anfänglichen Druckes. Diese Erscheinung erklärt sich dadurch, dass die Empfängererythrozyten in dem injizierten Plasma stark agglutinierten; das zu transfusierende Blut muss also, wie hieraus erhellt, nicht nur artgleich, sondern auch von gleicher Struktur sein!

Nach der Injektion der Erythrozytensuspension blieben noch 7—8 Stunden lang 70—90% des anfänglichen Blutdruckes erhalten. Nur in einem Falle fiel der Blutdruck auf 37% ab.

Insgesamt ergibt sich aus diesen Versuchen, abgesehen von mehr oder weniger bedeutenden, auf besondere Umstände zurückzuführende Abweichungen, drei Stunden nach der Injektion eine bedeutend höhere Wirksamkeit der Injektion der 6% igen Gummilösung, der Blutinjektion, sowie der Injektion von Blutplasma und Erythrozytensuspension gegenüber der Ringerlösung und der 0.85% igen NaCl-Lösung.

Insofern aus dieser geringen Versuchszahl ein allgemeiner Schluss zulässig ist, lässt sich aus ihnen folgern, dass nach Verblutung eine Erhaltung des Blutdruckes durch Injektion von Gummi-Lösung, unveränderten Blut, Erythrozytensuspension, Blutplasma und auch zitrierten Blutes sehr gut erreichbar ist, dagegen nicht durch Ringer-Lösung oder 0.85% iger NaCl-Lösung.

VI. Über die Methode der Auswahl von Transfusionsblut und ihren Wert.

Zunächst eine kurze einleitende Bemerkung über die Struktur des Menschenblutes. Creite und Landois' Ansicht zufolge steht das Menschenblutserum den Menschenblutkörperchen nicht indifferent gegenüber und sie begründen diese Ansicht mit dem Vorhandensein des Isoagglutinins, das dem Hämoagglutinin in der Ehrlich'schen Seitenkettentheorie entspricht. Grünbaum und Shattock beobachteten, dass das Auftreten des Isoagglutinis bei fieberhaften Erkrankungen spezifisch ist und Lo Monaco und Panichi verwandten dann zuerst diese Tatsache zur Diagnose der Malaria. Donath, Ascoil, Grixoni, Cannus, Pagniez, Capogrossi, Nori, Meruzzi, Pace, Bezzola, Biffi u. A. wiesen Isoagglutinin bei mancherlei Erkrankungen, sowie dessen Vermehrung im fieberhaften Stadium der Malaria nach. Danach fand Landsteiner 2 Arten von Isoagglutinin im gesunden Menschenblute, Eisenberg, Donath, Ascoli und Campogrossi wollen in dieser Beobachtung Landsteiners nur eine Ausnahmeerscheinung sehen. Auch Cannus und Pagnicz bemerkten im normalen Menschenblut niemals Isoagglutinin, dagegen hinwiederum Decastelles, Sturli, Langer, Stantini, Leiner, Biffi, Florence, Martin, Hekton, Gag u. A. für Landsteiner eintraten, dessen Anschauungen dann auch durch die Versuche von Bordet und Wassermann gestützt wurden, nach welchem letzteren das Isoagglutinin durch Immuniserung vermehrt wird und für den Menschen spezifisch, dem Bakterienagglutinin sich analog verhält. Neuerdings nun teilte von Dungern und fast zu gleicher Zeit und unabhängig von letzterem auch Moss die 4 Arten der Menschenblutkörperchen, auf der Zweiteilung nach Landsteiner basierend, wie folgt ein:

v. Dungern :	nannte	(A) und	(B)	solche Menschenblutkörperchen, die von den oben genannten 2 Isoagglutininarten gegenseitig agglutiniert wurden.
Moss :		(2)	(3)	

v. Dungern :	—	(AB)	solche, die die gemeinsamen Eigenschaften von (A) und (B) besitzen.
Moss :		(1)	
v. Dungern :	—	(O)	solche, die mit keinem der anderen agglutinieren.
Moss :		(4)	

v. Dungern fand im Serum von (A) Blutkörperchen (β) Agglutinin, das (B) Blutkörperchen agglutiniert, im Serum von (B) Blutkörperchen (α) Agglutinin, das (A) Blutkörperchen agglutiniert. Im Serum von (O) Blutkörperchen findet sich (α) und (β) Agglutinin, das (A) und (B) Blutkörperchen agglutiniert und im Serum von (AB) kein Agglutinin.

v. Dungern und Hirschfeld fanden später noch eine weitere Blutkörperchenart und Matsubara noch deren zwei. Ich selbst fand, dass (O) Blutkörperchen von dem Serum anderer Blutkörperchen und zwar der (A) Form agglutiniert wurden. Aber der Agglutinationsgrad war doch nur ein ganz leichter und halte ich es daher nicht für angebracht auf Grund dieser vereinzelten Beobachtung an der v. Dungern'schen Einteilung in vier Arten irgendwelche Abänderung vorzunehmen.

Über die prozentuale Verteilung der 4 Arten von Blutkörperchen im Menschenblut gibt die nachstehende Tabelle, in der die Untersuchungsergebnisse verschiedener Autoren, sowie auch meine eigenen zusammengestellt sind, übersichtliche Auskunft:

Tabelle 56.

Autoren	Zahl d. Unters. a. Menschen.	Erythrozyten der Form			
		(AB)	(A)	(B)	(O)
v. Dungern	348	5.7	47.3	11.3	36.0%
Moss	1 600	10.0	40.0	7.0	43.0%
Hara und Kobayashi	353	20.0	40.5	16.0	24.0%
Moffit	1 122	4.8	53.6	6.2	35.0%
Matsubara	—	11.3	37.0	19.2	32.5%
Torii	87	11.0	46.0	20.0	23.0%

Danach zeigt sich also, dass (A) Form in grösster Menge vorhanden ist, ihr folgt (O), dann (B) und (AB) in fast demselben Verhältnis. Bei Japanern sind die Formen (AB) und (B) häufiger als bei Europäern. Darauf wies schon Hirschfeld hin, dass diese prozentuale Zusammensetzung bei den verschiedenen Menschenrassen verschieden ist. Bei Gelegenheit werde ich noch über zahlreiche Untersuchungen an Japanern berichten.

Noch einige weitere Tatsachen über die Isoagglutination! Fischbeins Feststellung, danach das Isoagglutinin des Menschen stärker sein soll, als das der anderen Tierarten, konnte durch meine Versuche an Hunden und Kaninchen bestätigt werden.

Da angenommen wird, dass Isoagglutinin auch in Milch und Sperma vorhanden sei, so vermutete ich es auch in der Cerebrospinalflüssigkeit und untersuchte ich diese daher auf Isoagglutinin bei 12 Kranken, die verschiedene Blutarten hatten. Das Ergebnis der Untersuchung war negativ.

Hallbann gelang es nicht im Blute des Fötus Isoagglutinin nachzuweisen, trotzdem es in dem Blute der Mutter nachweisbar war und er schloss daraus, dass das Zirkulationssystem des Fötus von dem der Mutter verschieden sei. Resivelli und Landsteiner beobachteten im Blute des Fötus sehr geringe Mengen Isoagglutinin, das mit dem der Mutter gleichartig war. Schenk führt aus, dass während das Serum des Blutes der Mutter agglutiniere und dass das Serum des Fötusblutes gegen die Blutkörperchen der Mutter nicht agglutiniert. Neuerdings stellten nun Happ und Langer fest, dass Isoagglutinin nicht angeboren ist, sondern erst etwa 1 Jahr nach der Geburt allmählich sich entwickelt und nachdem es einmal entstanden ist seine Form nicht mehr verändern könne.

Im Gegensatz zu diesen Berichten erfuhr ich nun die Möglichkeit einer Artveränderung des Isoagglutinins am eigenen Blute. Im Oktober 1919 besuchte ich Dr. Hara in Nagano, der bei Prof. Dr. v. Dungern die Blutarten experimentell studierte und dessen Blutkörperchen von v. Dungern als zur (A) Art gehörig bestimmt worden waren. Auf meine Bitte bestimmte Dr. Hara meine und einige andere Blutarten. Dabei wurde festgestellt, dass mein Blutserum die Blutkörperchen von Dr. Hara und andererseits das Serum des Dr. Hara meine Blutkörperchen agglutinierten. Es gehören also meine Blutkörperchen

zur (B) Form. Ein anderes Blut, das ich zur Untersuchung mitgebracht hatte, war dem des Dr. Hara ganz gleich, gehörte also zur (A) Form. Seitdem benützte ich mein Blut bei Untersuchungen als Masstab. Zufällig entdeckte ich nun Ende 1919, dass mein Blutserum Blutkörperchen agglutinierte, die es vorher nicht agglutiniert hatte. Aus den alsbald ausgeführten Untersuchungen über die Agglutination meines Blutes mit bereits bekannten Formen stellte ich fest, dass meine Blutkörperchen ihre Eigenschaft verändert hatten und zwar fanden sich ausser (α)- auch (β)- Agglutinin und die Blutkörperchen wurden von keinem anderen Serum mehr agglutiniert. So waren also meine Blutkörperchen von (B) in (O) verwandelt. Eine derartige Erscheinung wurde am Menschen m. W. noch von keiner anderen Stelle berichtet und muss also sehr selten sein. Da ich zwei Monate vor der Veränderung an Influenza litt, so vermutete ich, dass die Veränderung auf jene zurückzuführen sei. Matsubara behauptete nun, dass meine Beobachtung auf einem technischen Fehler beruhe und konnte diese Behauptung doch nur mit einer Unterstreichung der Theorie der Unveränderlichkeit der Agglutinine und 5 ganzen eigenen Beobachtungsfällen von Influenza begründen, an welchen Fällen er keine Veränderung des Agglutinins habe beobachten können. Auf solcher Begründung den Vorwurf eines technischen Fehlers zu erheben, ist um so wunderlicher, als schon ähnliche Beobachtungen von anderer Seite in der Literatur mitgeteilt wurden. So bemerkte Fishbein, dass bei Kaninchen das Isoagglutinin durch äussere Einflüsse veränderbar ist und Biffi fand beim Menschen wenn auch keine Veränderbarkeit, so doch eine Veränderung der Agglutinierbarkeit durch Erkrankungen, wenngleich er betonte, dass bei ein und demselben Menschen die Agglutinierbarkeit lange Zeit hindurch keine Veränderung erleide. Früher glaubte man ja sogar, dass das Isoagglutinin den verschiedenen fieberhaften Erkrankungen eigentümlich sei und Grünbaum, Shattock u. A. hielten die Möglichkeit einer Veränderung des menschlichen Blutbaues für nicht unwahrscheinlich. Es ist mir leider bisher nicht gelungen einen weiteren Fall einer solchen Veränderung durch Untersuchungen an den verschiedensten Krankheitsfällen nachzuweisen, doch betone ich meine Beobachtung als einwandsfrei und denke, dass durch Beobachtungen auch von anderer Seite

sich die Gründe für ein derartiges Verhalten einmal werden aufklären lassen.

Nach v. Dungern und Hirschfeld wird die Blutstruktur nach der Mendelschen Regel vererbt und wenn die Eltern also (A) Blutkörperchen haben, so haben die Kinder (A) oder (O) Blutkörperchen; haben die Eltern (O) so haben auch die Kinder (O) und nie (A) oder (B).

Eltern	(O)—(O)	(A)—(A)	(B)—(B)
Kinder	(O) (O) (O)	(O) (A) (A) (A)	(O) (B) (B) (B)
	(A)—(O)		(B)—(O)
Eltern oder	(O)—(A)	oder	(O)—(B)
Kinder	(O) (O) (A) (A)		(O) (O) (B) (B)

Das Kind hat also der Eltern Blutstruktur und keinerlei andere, wie ich das auch bei meinen Versuchen überall bestätigt fand. Dieses Verhältnis ist auch unter Geschwistern nachweisbar.

In England und Frankreich glauben die Autoren dieser Klassifikation nach der Blutstruktur entraten zu können, da sie für die Transfusion ohne Bedeutung sei. Es wird auch auf die geringe Zahl der Todesfälle nach Transfusion hingewiesen, die z. B. in den 62 Fällen von Bluttransfusion bei Lindmann nur 3 und in den 36 Fällen von Robertson nur 2 betrugen, während Crile, Delbet und Wederhacke bei Transfusion bei positiv agglutinierenden Fällen keinen einzigen letal endenden Fall hatten und daher der Ansicht sind, dass eine Agglutinationsprobe bei der Bluttransfusion unnötig sei.

Klinger sagt, dass auch bei Anfällen von paroximaler Hämoglobinurie keinerlei heftigere pathologische Symptome auftreten, trotzdem dabei die Blutkörperchen in grosser Menge und trotz des Vorhandenseins von Autoagglutinati n. Selbst durch intravenöse Injektion grosser Mengen destillierten Wassers sei nie eine Veränderung zu beobachten. Er glaubt daher, dass auch durch die Transfusion von Agglutinin eine Gefahr für den Organismus nicht bestände.

Dagegen vertritt Schulze die No wendigkeit einer vorherigen Feststellung der Blutagglutination und dem schliessen sich

Kuczinski und Rogge an, ebenso wie die Mehrzahl der amerikanischen Autoren an dieser Forderung festhält. Auch ich möchte auf einer Vorprüfung der Isoagglutination und hämolytischen Reaktion vor der Transfusion bestehen, da meiner Erfahrung nach die Prognose von der Art des transfusierten Blutes abhängig ist. Da die Isoagglutination, im Gegensatz zur Hämolyse, keinen Ambozeptor benötigt, (Wassermann, Dubis, Sacks, Klein, Reich), so sind beide scharf zu trennen, doch sind, andererseits Bordet, Gruber u. A. der Ansicht, dass es genüge vor der Transfusion die Isoagglutination festzustellen, da diese eine prodromale Erscheinung der Hämolyse ist. Auch Moss und Bernheim stellen fest, dass das Hämolysin allein nicht vorkommt, sondern stets von Agglutinin begleitet ist, eine Tatsache, die auch ich beobachtete und daher führe ich immer nur die Agglutinationsprobe aus. Zwar ist zweifellos die Mortalität hervorgerufen durch Bluttransfusion auch ohne Aggiutinationsprobe gering, da aber immerhin in einzelnen Fällen die Gefahr drohend ist, dürfen wir die geringe Mühe dieser Probe nicht scheuen, in Berücksichtigung dessen, dass ein Menschenleben dabei auf dem Spiele stehen kann. Es ist nicht eimal nötig, dass der Fall durchaus hoffnungslos endet, allein die klinisch schweren Symptome abzuwenden ist schon der Mühe wert. In folgendem gebe ich einige klinische Beispiele.

Beispiel 1. Hashimoto, 42 jährige Frau. Nach Transfusion von 40 ccm Blut hochgradige Nebenwirkungen, daher ein Fortsetzen der Transfusion unmöglich wurde. Blutkörperchenart: Empfänger (B). Spender (älterer Bruder) (AB).

Beispiel 2. Ohara, 46 jährige Frau. Nach Transfusion von 30 ccm Blut traten Pulsunregelmässigkeiten ein, aus denen ich sofort ersah, dass das zu transfusierende Blut nicht geeignet war und so stellte ich die Transfusion ein, sodass unangenehme Nebenwirkungen vermieden werden konnten. Blutkörperchenart: Empfänger (B), Spender (nicht Blutverwandschaft) (A).

Beispiel 3. Fuji, 44 jährige Frau. Nach Transfusion von 60 ccm Blut trat Arythmie des Pulses in Erscheinung, daher ich die Transfusion abbrach. Empfänger (A), Spender (Gatte) (AB).

In solchen Fällen agglutiniert das Serum des Empfängers die transfusierten Blutkörperchen. Weiterhin kann auch der umgekehrte Fall vorkommen, zum Beispiel, wenn die Blutkörperchen des Empfängers (AB) sind, dann werden seine Blutkörperchen durch alle drei Serumarten des Spenders agglutiniert und dasselbe tritt in Erscheinung wenn der Spender (O) ist, dann werden durch

die Transfusion seines Blutes alle drei Arten Blutkörperchen des Empfängers agglutiniert.

Beispiel 4. Kiyohara, 28 jähriger Mann. Während der Transfusion von 250 ccm war der Puls regelmässig und traten keinerlei Nebenerscheinungen ein. Nach der Transfusion jedoch stellten sich Schüttelfrost und nach 30 Min. auch Fieber ein, das innerhalb drei Stunden auf 39.5° C. stieg. Am kommenden Morgen war der normale Zustand wiederhergestellt. Blutkörperchenart: Empfänger (AB), Spender (Bruder) (A).

Beispiel 5. Ohara (w. o.) 46 jährige Frau. Nach der zweiten Transfusion von diesmal 200 ccm trat bald Schüttelfrost ein und die Temperatur stieg um 3.2° C. auf. Die Atmungszahl vermehrte sich um ca. 10 über normal. Puls unverändert. Nach einigen Stunden war die Norm wiederhergestellt. Blutkörperchenart: Empfänger (B), Spender (nicht Blutverwandschaft) (O).

Beispiel 6. Ono, 69 jährige Frau. 15 Minuten nach der Transfusion von 250 ccm. Blut stellte sich hochgradiger Schüttelfrost und erhöhte Atemfrequenz ein. Gesichtsblässe. Puls sehr schwach. Diarrhoe. Diese Symptome verschlimmerten sich nach und nach und schienen auf einen gefährlich Ausgang hinzuweisen. Nach 40 Minuten indessen trat eine Besserung ein, Puls und Atmungszustand waren normal und der Schüttelfrost vollständig gewichen. Nach 1 Stunde traten dann Temperaturerhöhung um 1.5° C. und starke Schweissekretion ein. Die Patientin war sehr erregt. Nach 2 Stunden stieg das Fieber auf 41° C. und von da an wurde die Kranke ruhiger, während das Fieber abfiel. Nach 9 Stunden fiel die Temperatur auf 35,2° C. und nach 15 Stunden war der normale Zustand wiederhergestellt. Blutkörperchenart: Empfänger (AB), Spender (Sohn) (B).

Beispiel 7. Hamada, 39 jährige Frau. Transfusion von 300 ccm Blut. Nach 20 Minuten Schüttelfrost; nach 40 Minuten Erhöhung der Körpertemperatur um 1.8° C. Nach 4 Stunden war die Temperatur um insgesamt 4° C bis auf 40,4° C. gestiegen. Blutkörperchenart: Empfänger (A), Spender (Geschw.) (O).

Aus den oben angeführten Fällen lässt sich schliessen, dass mehrere Symptomenkomplexe als Folge der Bluttransfusion bestehen, wenn die Blutstruktur von Empfänger und Spender verschieden ist; und zwar sind die Symptome sehr stark, wenn die Blutkörperchen des Spenders vom Serum des Empfängers agglutiniert wurden, sie machen sich dann schon innerhalb einiger Minuten nach Transfusion von nur 30 — 60 ccm geltend. Wenn aber das Serum des Spenders die Blutkörperchen des Empfängers agglutiniert, so folgen die Symptome nur langsam aufeinander, d. h. es stellen sich 20 — 30 Minuten nach der Transfusion von 200 — 300 ccm Schüttelfrost, allmähliches Aufsteigen der Körpertemperatur, Pulsveränderung und Aufregungserscheinungen, herrührend von erhöhter Darmperistaltik ein. Dieser Unterschied ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, die ich schon in meinen Versuchen über die heterogene Serumtransfusion und Blut-

körperchentransfusion erwähnte, dass nämlich das transfusierte Blut vom Blute des Empfängers verdünnt wurde und so die Agglutination abgeschwächt wird. Dagegen bleibt in Puls, Atmungszustand und Gesichtsfarbe der Zustand unverändert, wenn Empfänger- und Spenderblut gleichartig sind. Hierzu aus zahlreichen Fällen nur ein Beispiel:

Beispiel 8. Aso, 36 jähriger Mann sehr nervöser Natur. Nach Transfusion von Ringerscher Lösung trat jedesmal Schüttelfrost auf. Keinerlei Symptome stellten sich dagegen nach Transfusion von 200 ccm und einer weiteren Transfusion von 280 ccm Blut gleicher Struktur ein.

Daraus geht klsr hervor, dass die Transfusion von Blut gleicher Art ganz ungefährlich ist. Umgekehrt fand ich auch ausnahmsweise einen Fall eines Mannes namens Narasaki, in dem nach Bluttransfusion, trotzdem das Serum des Empfängers die eingeführten Blutkörperchen schwach agglutinierte, nur geringe Aufregung infolge erhöhter Darmperistaltik und Steigerung der Körpertemperatur in mässigen Grenzen zu beobachten waren. Daher ist es bei Unterschieden in der Blutstruktur nicht unbedingt notwendig, dass unangenehme Nebenerscheinungen sich einstellen, andererseits ist, falls sich derartige Nebenerscheinungen einstellen, bestimmt auf verschiedenartige Struktur der Blutkörperchen von Empfänger und Spender zu schliessen.

Bei Auswahl des Spenders geht man zunächst von der nächsten Verwandschaft aus, da nach der erwähnten Vererbungsregel unter Geschwistern, Eltern und Kindern meist gleiche Struktur zu finden ist. Wenn das schwer ist, sucht man nach einem Spender, dessen Konstitution und allgemeine Eigenschaften denen des Empfängers ähneln. Wie v. Dungern, Hirschfeld, Hara nnd Kobayashi ausführten, sollen tatsächlich schlanke Menschen (B) Struktur und dicke (A) Struktur zeigen. Selbstverständlich ist, dass darauf geachtet wird, dass der Spender frei von jeglicher Infektionsmöglichkeit sei.

Die zahlreichen in der Literatur mitgeteilten Untersuchungsmethoden zur Untersuchung der Hämoagglutination, so die von Landsteiner, Richter, Florence, Baechi, Moss, v. Dungern, Schulz, Wederhacke, Brem, Simon, Syndenstricker, Robertson u. A. sind teils zu kompliziert, teils unvollständig. Gebräuchlich sind wohl meist die Methoden von Lee, Rontine und Moffit. M. E. aber wird auch bei der

Lee'schen Methode die Agglutination verzögert, da die Blutkörperchen nicht ausgewaschen werden und so von dem Serum umspült bleiben, sodass zeitweise bei Fällen von nur schwacher Agglutination ein negatives Ergebnis vorgetäuscht werden kann. Die ungewaschenen Blutkörperchen zeigen überdies grosse Affinität zu einander, sie zeigen Geldrollenbildung oder ballen sich in Haufen zusammen, sodass eine Verwechselung mit Agglutination nicht von der Hand zu weisen ist. Daher halte ich denn die Waschung der Blutkörperchen für nicht unentbehrlich, ausserdem aber benützte ich Natriumzitrat um der Gerinnung vorzubeugen. Bei Anwendung der Rontine'schen Methode hat man sich zu vergegenwärtigen, dass es für den praktischen Arzt unmöglich ist immer alle Arten von Spendern zur Hand zu halten und dass die Blutstruktur des Menschen nicht unveränderlich ist. Die Moffit'sche Methode ist gleichfalls unsicher, denn hier wird das Serum des Empfängers durch die zur Verhinderung der Gerinnung seines Blutes verwendete Natriumzitratlösung verdünnt, weil er nicht, wie bei meiner Methode, die Natriumzitratlösung wieder auswäscht.

Um alle diese Nachteile zu vermeiden habe ich die folgende Methode ausgearbeitet.

Die Verhältnisse zwischen Serum und Blutkörperchen von Empfänger und Spender können die folgenden sein: 1) Beide Sera agglutinieren beide Blutkörperchen. 2) Das Serum des Empfängers agglutiniert die Blutkörperchen des Spenders. 3) Die Blutkörperchen des Empfängers werden vom Serum des Spenders agglutiniert. 4) Es ist keine Agglutination vorhanden. ad 1) u. 2) Es treten immer Nebenerscheinungen hervor, wie das von Coca, Mioni, Baelli, und mir exprimentell und klinisch nachgewiesen wurde. ad 3) Das transfusierte Blut wird von dem des Empfängers verdünnt und es sind daher die Nebenerscheinungen leichtgradig. ad 4) Keine Agglutination, daher keinerlei Nebenerscheinungen. Es ist daher von Wichtigkeit, dass entweder das zu transfusierende Blut die Struktur des Empfängerblutes habe oder dass die eingeführten Blutkörperchen vom Empfängerserum nicht agglutiniert werden. Wenn z. B. der Empfänger (A) ist, so sind (B) oder (AB) Blutkörperchen ungeeignet zur Transfusion. Das zu transfusierende Blut muss von (A) oder (O) Struktur sein.

Zur Durchführung meiner Auswahlsmethode entnehme ich 5

— 6 Tropfen Blut aus dem Ohrlappen des Empfängers in ein Reagenzglas und dann ebenso von der Person, die als Spender in Frage kommt 2 Tropfen in ein Reagensglas, das ca. 2 ccm physiologische Kochsalzlösung, der Natriumzitrat im Verhältnis von 1.5% beigefügt wurde, enthält, dann mische ich leicht und zentrifugiere diese Blutkörperchensuspension ebenso wie das Empfängerblut, wodurch aus letzterem das Serum, aus ersterem die Blutkörperchen ausgeschieden werden. Die erhaltenen Blutkörperchen werden noch zweimal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und alsdann eine möglichstkleine Menge (ca. 1/4 Tropfen) auf eine Blockschale genommen, dazu ein Tropfen Serum gegeben und (im Sommer) 15 Minuten, (im Winter) 30 Minuten bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Bei der Agglutinationsprüfung schüttelt man dann die Blockschale zuerst um die Längsachse und beobachtet die Bewegung der Blutkörperchen. Alsdann nimmt man die Blockschale in eine Hand, neigt sie leicht und hält sie dann wieder gerade und klopft mit dem Finger der anderen Hand auf die freie Seite. Ist die Reaktion positiv, so werden sich die Blutkörperchen deutlich aneinanderlegen, im negativen Falle zerstreuen sie sich wolkenartig und schwimmen hin und her.

Zur Durchführung dieser Methode benötigt man etwa 40 — 50 Minuten. Ist aber die Transfusion dringend, so sollte man sie doch sofort ausführen, auch ohne Vorprüfung und wenn nach 2 — 3 Minuten nach Transfusion von 20 — 30 ccm Blut noch keinerlei Nebenerscheinungen aufgetreten sind, so kann man die Transfusion unbedenklich fortsetzen. Wenn die Schwäche des Patienten eine hochgradige ist und selbst leichtgradige Nebenerscheinungen vermieden werden müssen, so ist allerdings die Transfusion gleichgebauten Blutes unumgäglich notwendig, und dann genügt eine einfache Prüfung nicht mehr, sondern es muss die Agglutinationsprobe von Serum und Blutkörperchen von Spender und Empfänger gegeneinander ausgeführt werden.

Wo die Transfusion häufig ausgeführt wird, wie im Felde oder in grossen Lazaretten und Krankenhäusern, muss wenigstens immer (A) und (B) Serum vorrätig gehalten worden, sodass man nur nötig hat die Blutkörperchensuspension herzustellen um die Struktur von Spender und Empfängerblut zu bestimmen, noch besser ist es natürlich stets Spender von allen vier Blutarten zur

Hand zur haben.

VII. Die Nebenerscheinungen nach der Bluttransfusion.

Magendie schrieb zuerst die sog. „Bluttransfusionserscheinungen," wie sie nach der Transfusion von defibriniertem Blute beobachtet werden. Danach sind mehrere Arbeiten über die Nebenerscheinungen und Todesfälle nach der Transfusion geschrieben worden. Zur Zeit werden die Ursachen gewöhnlich zurückgeführt auf:

1) akute Herzdilatation. (Crile, Watson, Bernheim.)
2) Blutkörperchenzerstörung durch Agglutinin und Hämolysin. (Schulz, Robertson, Lee, Hüster, Hannsen, Volt, Weber, Bernheim.)

Die Erscheinungen entwickeln sich immer während der Transfusion.

Die akute Herzdilatation wird hervorgerufen durch zu starkes Eintreiben in den rechten Vorhof, wodurch die Blutaustrebungskraft des Herzens überschritten wird. Da aber der Empfänger meistens einen nur niedrigen Blutdruck hat, so kann man durch vorsichtige und nicht zu schnelle Transfusion der Gefahr einer plötzlichen Blutdrucksteigerung begegnen. Bei greisenden Empfängern bedarf es besonderer Vorsicht und ebenso bei an perniciöser Anämie Leidenden, deren ganze Blutmenge normal ist und denen es nur an Blutkörperchen fehlt, mu s eine zu starke Zunahme der Blutmenge vermieden werden.

Als Symptome der akuten Herzdilatation der rechten Kammer stellen sich gewöh lich Übelkeit in leichtem Grade, Abblassen der Lippen und der Haut ein, weiterhin Ausbruch kalten Schweisses, seichte Atmung, Beschleunigung und Unregelmässigkeit des Pulses und schliesslich Erbrechen. Mir sind, da ich stets unter allen Vorsichtsmassregeln transfusiere, derartige Fälle noch nicht vorgekommen. Sollten sich jedoch die ersten Anzeichen einstellen, so müsste es m. E. immer noch Zeit sein die Transfusion zu unterbrechen und zu warten bis der Empfänger wieder ruhiger wird, um alsdann die Transfusion sehr langsam fortzusetzen. Treten diese Syptome abermals auf, dann muss unbedingt abgebrochen werden.

Symptome der Agglutination sind: Frösteln, Schüttelfrost,

Temperatursteigerung, Übelkeit, Erbrechen, Lenden- und Bauchschmerzen, Exantheme an Brust und Bauchteilen, Schweissausbruch, Atemnot, Pupillenerweiterung allgemeines Ödem, Brustbeklemmungsgefühl, Diarrhoe, Ikterus und Hämaturie, dann schliesslich Kollaps. Tritt eine dieser Erscheinungen während der Transfusion auf, so muss die Transfusion sogleich unterbrochen werden.

Da ich stets vor der Transfusion die Agglutinationsprobe durchführe, so begegne ich solchen Fällen sehr selten. Nur in zwei Fällen, bei denen ich keine Vorprüfung angestellt hatte, habe ich bisher diese Erscheinungen beobachten können. Diese Fälle seien nachstehend mitgeteilt:

Fall 1. Frau Ohara, 41 Jahre. Urämie. Blutstruktur (B). Nach Transfusion von 40 ccm zitriertem Blute, Blutkörperchen (A), wurde wegen der aufgetretenen Nebenerscheinungen die Transfusion ausgesetzt. Am nächsten Morgen transfusierte ich 200 ccm (B) Blut, ohne das sich irgendwelche Erscheinungen gezeigt hätten.

Fall 2. Frau Hashimoto, 37 Jahre. Peritonitis. Blutkörperchen (B). Bald nach der Transfusion von 30 ccm zitrierten Blutes, Blutkörperchen (AB), erhöhte Pulsfrequenz, Pulsschwäche und Bauchschmerzen. Daher stellte ich die Transfusion für einige Minuten ein und nachdem die Beschwerden überwunden waren transfusierte ich abermals 25 ccm. Die Patientin klagte nun über Lenden- und Bauchschmerzen, Puls beschleunigt und unregelmässig, ihre Gesichtsfarbe wurde blass. Dann stellte sich Atemnot ein, Erbrechen, Pupillenerweiterung und zuletzt Schüttelfrost traten in Erscheinung, so stellte ich die Transfusion ein. Eine Stunde später war die Patientin wiederhergestellt.

In der Literatur finden sich selten Angaben über die Bedeutung des Pulses für die rechtzeitige Erkennung der Nebenerscheinungen. Ich richte immer die Hauptaufmerksamkeit auf den Puls und wenn dieser nur geringfügige Veränderungen aufweist, stelle ich die Transfusion zeitweise ein. Damit habe ich bisher immer Erfolg, d. h. keinen Unglücksfall zu verzeichnen gehabt. Ist das Transfusionsblut von gleicher Struktur, so wird nach Transfusion von ca. 50—100 ccm der Puls sich spannen, die Zahl der Pulsschläge sich vermindern und die Atmung ruhiger werden.

Als Nebenerscheinungen bezeichneten Schulze, Bernheim und Robertson solche Erscheinungen, die ½—1 Stunde nach der Transfusion auftreten und von derselben Art wie die obengenannten sind. Auch ich habe derartige Fälle beobachtet, die zweifellos auf Agglutinin zurückzuführen sind. In 4 klinischen Fällen, die bereits gelegentlich der Besprechung der Auswahlsmethode mitgeteilt wurden, war klar nachzuweisen, dass diese Symptome

als Folge nicht einer Agglutination der transfusierten Blutkörperchen durch das Empfängerserum sondern der Empfängersblutkörperchen durch das Spenderserum, auftraten. Im Falle Goto traten indessen keine solchen Symptome auf, obgleich das Verhältnis das oben beschriebene war. Derartige Nebenerscheinungen, die durch den Unterschied in der Blutkörperchenstruktur hervorgerufen werden, kann man durch vorhergehende Agglutinationsprobe vermeiden.

Eine weiterhin bemerkenswerte Erscheinung beobachtete ich in den folgenden Fällen:

Fall 1. Goto, 23 jähriger Mann. Blutkörperchenstruktur (B). Typhus abdominalis. Bei der ersten Transfusion von (O) Blutkörperchen in einer Menge von 260 ccm bemerkte ich leichtes Frösteln. Bei der nächsten Transfusion von 300 ccm kam zu hochgradigem Schüttelfrost auch leichtes Fieber. Morgens transfusierte ich (O) Blutkörperchen des älteren Bruders in einer Menge von 300 ccm und zum 4. und 5. Mal (B) Blutkörperchen der jüngeren Schwester in Mengen von 300 bezw. 150 ccm, wobei keinerlei Symptome mehr auftraten.

Fall 2. Baba, 67 jähriger Mann. Magengeschwür. 40 Minuten nach der Transfusion von 300 ccm (A) Blutkörperchen seines Sohnes als zitriertes Blut stellte sich Schüttelfrost ein und nach 3 Stunden stieg die Körpertemperatur um 1.5° C. Nach 6 Stunden war der Normalzustand wiederhergestellt. Am Morgen nach der zweiten Transfusion von 200 ccm desselben Spenders stellten sich weder Schüttelfrost noch Fieber wieder ein.

In diesen beiden Fällen kann man die Ursache für die erwähnten Nebenerscheinungen nicht auf Agglutination zurückführen, da das transfusierte Blut von gleicher Struktur war. Ich hielt daher diese Symptome für ein Salzfieber, doch da ich bei Auftreten der Körpertemperatursteigerung zur Transfusion immer gleich ein neues Gummirohr und zwar mich an den Bericht von Busmann und Goldenberg haltend, nach dem zuweilen eine Temperatursteigerung bei Salvarsaninjektion durch Gebrauch neuen Gummirohres eingetreten war, gebrauchte, hielt ich das zunächst für ausgeschlossen.

Um festzustellen ob die von den oben genannten Autoren beobachtete lösende Wirkung des Transfusionsmittels auf den Gummischlauch auch in meinem Fall in Frage kam, injizierte ich zunächst an drei Kaninchen eine 1% Natriumzitrat enthaltende physiologische Kochsalzlösung intravenös und anderen drei Kaninchen eine Flüssigkeit, die durch Einlegen eines dickwandigen Gummischlauches in dieselbe Natriumzitrat enthaltende physiologische Kochsalzlösung auf 24 Stunden erhalten worden war, eben-

falls intravenös. Zwei der lezterwähnten Kaninchen wurden auf einige Stunden deutlich untätig, erholten sich dann aber wieder nach einiger Zeit. Wenn damit auch noch kein positiver Beweis erbracht wurde, so genügt mir doch der Verdacht um seit jener Zeit nur solches Gummirohr zur Transfusion zu verwenden, das mehrere Stunden vor der Transfusion in Natriumzitratlösung gelegen hat, und mit physiologischer Kochsalzlösung oder sterilem Wasser ausgespült wurde.

Es ist weiter darauf zu achten, dass bei hämorrhagischen Erkrankungen, wie bei Typhus abdominalis vorher immer Tinct. opii eingegeben wird um inneren Blutungen vorzubeugen, da bei Transfusion ohne Rücksicht auf die Struktur der Blutkörperchen immer eine Erhöhung der peristaltischen Bewegungen eintritt.

VIII. Transfusionstechnik.

1. Transfusionsapparat.

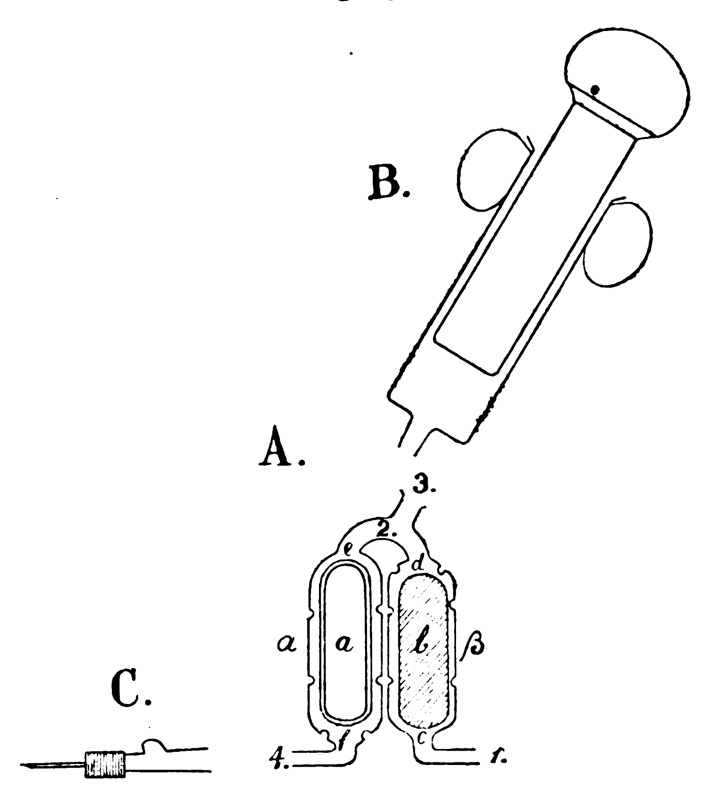
Es gibt verschiedene Arten von Transfusionsapparaten verschiedenster Konstruktion, von denen jeder seine Vorteile und Nachteile hat. Als brauchbar erweisen sich insbesondere die Apparate von Jeambrau, Farr, Gilroy, Robertson, Govaert, Hata, Stanley, Rogge, Nishimaki, Watanabe und Iishima. Seit 1918 benütze ich mit klinisch wie experimentell stets gleichbleibendem Erfolge einen selbstkonstruierten Transfusionsapparat, dessen Bau und Arbeitsweise ich in folgendem kurz beschreiben will.

Mein Apparat (vergl. die Abbild.) besteht aus folgenden Teilen:

Der Apparat besteht aus drei Hauptteilen, dem Klappenapparat (A), der Spritze (B) und dem Mundstück mit Injektionsnadel (C).

Der Klappenapparat besteht aus zwei miteinander durch das Glasrohr (2) in Verbindung stehenden Glaskammern (α, β), von denen die eine (β) einen ihrer Innenfläche gut angepassten, massiven Glaskörper (b), die andere einen ebensolchen, aber hohlen Glaskörper (a) enthält. Jede Kammer hat an ihrer Innenwand 9 in drei Reihen angeordnete kleine gläserne Vorsprünge, davon drei um die Ausflusstelle und 6 an den Seitenwänden angebracht sind, um den Innenkörper (a und b) von den Wänden und der

Fig. 5.



Ausgangsstelle abzuhalten und so einmal den Reibungswiderstand zu vermindern und zum anderen die Ausflusstelle offen zu halten. An den Einflusstellen (c und e) sind die Kammerinnenflächen und die Oberflächen der Glaskörperchen (a und b) wasserdicht ineinander eingeschliffen.

Die Spritze ist eine gewöhnliche Injektionsspritze. Ebenso sind Mundstück und Nadel (C) die gewöhnlich gebräuchlichen.

Ein an das Eingangsrohr (1) angefügter Schlauch reicht mit dem entgegengesetzten Ende in das Gefäss mit dem zu transfusierenden Blute oder Injektionsmittel hinein. Das von der anderen Kammer ausgehende Rohr (4) wird mittels Gummischlauch mit der Transfusionsnadel in Verbindung gebracht. Der Ausgang des oberen Rohres (3) wird, gleichfalls mittels Gummischlauches, mit der Sprítze (B) verbunden, welche eine Kapazität von ca. 10 ccm hat.

Zieht man nun den Stempel der Spritze auf, so werden die Glaskörperchen in beiden Kammern angesogen, wodurch die Einflusskammer (β) geöffnet und die Ausflusskammer (α) geschlossen wird, sodass das Blut in die Spritze eindringt. Drückt man den Stempel der Spritze ein, so werden die beiden Glaskörperchen herabgedrückt, wobei die Einflussöffnung (c) geschlossen, die Ausflussöffnungen (e und f) geöffnet werden, sodass durch den Druck das Blut nunmehr zur Transfusionsnadel gedrückt wird.

Es ist zweckmässig den Apparat vor der Anwendung mit physiologischer Kochsalzlösung anzufüllen, bevor man das zu transfusierende Blut einpumpt. Auch sollte man vor dem Einpumpen, um den Druck zu erhöhen, während man den Schlauch zwischen Klappenapparat und Spritze mit dem Finger zudrückt, den Stempel einige Male ein und auslaufen lassen. Der besondere Vorteil meines Apparates liegt darin, dass infolge des Gewichtes der Kugeln diese selbstständig als Ventile funktionieren, ohne Hilfe der Stromkraft.

2. Gewinnung des zu transfusierenden Blutes.

a) Gewöhnlich wird das Blut durch Venenstich mittels der grossen Spritze oder durch irgendeinen Entziehungsapparat, deren Innenfläche vorher mit Natriumzitratlösung befeuchtet wurde (Govaert, Robertson, Iishima), gewonnen. Aber diese Methoden sind nicht so leicht, wie sie aussehen. Häufig kommen bei ihnen Blutgerinnung in der Nadelhöhle oder in der Spritze, infolge mangelhafter Verteilung des Natriumzitrats vor. Ich habe nun die Lindmann'sche Nadel verbessert. Diese vervesserte Form besteht aus einer dünnen Führungsnadel, die mit einer Hohlnadel von 1.7 mm lichter Weite versehen ist. Diese macht mit einigen anderen Führungsdrähten einen Satz aus.

Die Nadeln werden vor dem Gebrauche gekocht, paraffiniert und die innere Nadel in die äussere eingeführt. Nachdem die entsprechende Stelle in der Ellenbeuge mit Alkohol desinfiziert und der Oberarm mittels Gummibandes so abgebunden wurde, dass der Radialpuls nicht ausgelöst wird, wird die Kanülennadel in Bankain (Novocain)- Anästhesie in die strotzend gefüllte Vene eingeführt. Sobald die Nadel in der Vene liegt, wird das Blut aus ihr ausfliessen. Man zieht nun, um einer Verletzung der

Gefässwände vorzubeugen, die innere Nadel ca. 5 mm heraus. Das ausfliessende Blut wird unter ständigem Umrühren in einen eine bestimmte Menge Natriumzitrat enthaltenden Kolben aufgenommen. Gerinnt nun das Blut innerhalb der Nadel, so wird die innere Nadel herausgezogen, während die äussere ruhig in ihrer Lage bleibt und durch eine andere, nicht spitze Nadel ersetzt. Nach der Blutentziehung entfernt man zuerst das Gummiband, dann die Nadel. Auf die Stichwunde wird Heftpflaster aufgelegt. Das Verfahren sieht, wegen der Grösse der Nadel, etwas schwer durchführbar aus, aber der Spender ist meist ein Gesunder und die Vene ist gross genug für den Stich. Demgegenüber sind auch die Vorteile der Nadel, die ein mehrmaliges Anstechen vermeidet, entsprechend grosse.

b) Venesektion. Für Chirurgen ist die Ausführung dieser Methode leichter, sicherer und schneller. Der Spender wird hier in die Beckenhochlagerung gelegt um das Blut aus den oberen Körperteilen zu vertreiben und einer Gefahr einer plötzlichen Hirnanämie infolge zu rascher Blutentziehung vorzubeugen. Nach Anästhesierung mit 0.5% iger Bankainlösung wird die Haut an der Ellenbeuge ca. 2 cm lang im Venenverlaufe aufgeschnitten und die Vene blossgelegt, die Gefässcheide isoliert, zwei Seidenfäden hinter dem Gefäss herumgeführt und mit dem einen der nach der Zentrale führende Venenteil unterbunden, der andere mit beiden Enden mit der Kocher'schen Klammer festgehalten und nach der Peripherie abgezoegen. Zwischen beiden Fäden wird die Vene mit der Schere angeschnitten und das ausfliessende Blut in einen 500 ccm haltenden Messzylinder, der vorher mit einer gewissen Menge 20% iger Natriumzitratlösung beschickt worden war (zuweilen 3.8% ige, mit dem Menschenblute isotonische Lösung), unter ständigem Umrühren mit einem Glasstab, aufgefangen, sodass eine 1% ige Lösung erhalten wird. Mann sollte das Blut nicht zu schnell entziehen. Nach Philypowicz kann man 500 ccm Blut innerhalb drei Minuten entziehen. Nachdem jedoch in einem Falle, bei dem ich einem 16 jährigen Mädchen innerhalb 5 Minuten 300 ccm entnahm, Hirnanämie eintrat, infolge deren das Mädchen einen Tag bettlägerig war, pflege ich 300 ccm innerhalb 10—15 Minuten zu entziehen und habe seitdem keinen derartig unangenehmen Fall mehr erlebt. Als maximale, dem Menschen entnehmbare Blutmenge wurden 500—1000

ccm **bestimmt.** In der amerikanischen und französischen Armee sollen Soldaten nach Abgabe von 1000 ccm Blut den gewöhnlichen militärischen Dienst ausgeführt haben. Ich entziehe dagegen, je nach den Kräftezustand des Spenders nicht mehr als 300—500 ccm.

Nach der Blutentziehung wird die Vene peripheriewärts unterbunden und die Hautwunde vernäht. Das in dieser Weise gewonnene Blut wird nach Filtration durch sterilisierte, 4 fach gelagerte Gaze in Körpertemperatur transfusiert oder bis zum nächsten Gebrauch einige Tage im Eisschrank gehalten. In einem Falle stellte ich fest, dass das im Eisschrank gehaltene Blut noch nach 4 Tagen mit guter Wirkung transfusiert wurde.

3. Transfusionsmethode.

Das so gewonnene Blut ist unmittelbar vor dem Gebrauch wieder durch doppeltgelegte Gaze zu filtrieren und im Wasserbade auf Körpertemperatur zu erwärmen.

In die wegen des am Oberarm des Empfängers angelegten Druckbandes strotzend gefüllte Vene wird an der desinfizierten Stelle die dem Transfusionsapparate verbundene Nadel eingeführt. Sobald man das Blut durch die Nadel in die Glasröhre (s. Abb. (5)) einfliessen sieht, nimmt man das Druckband ab und treibt nun durch Bewegung des Stempels der Pumpe das Spenderblut in beliebigen Druck und Schnelligkeit ein.

Ich habe es mir zur Gewohnheit gemacht auch das vorher durch Untersuchung als geeignet befundene Blut zunächst nur in einer Menge von 25—40 ccm zu transfusieren und dann ca. 2 Minuten beobachtend auszusetzen, um festzustellen, ob sich nicht irgend ein unangenehmes Symptom einstellt. Ist das Blut ungeeignet, so werden Blässe im Gesicht, Herzklopfen, Atemnot, Gelenk- und besonders Lendenschmerzen, Stuhldrang, Exanthem, Frösteln, Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen usw. eintreten. Sicheres Vorzeichen für das Eintreten dieser Nebenerscheinungen sind die Veränderungen des Pulses, d. h. Beschleunigung, Unregelmässigkeit und Verkleinerung.

Z. B. zeigte sich mir in einem Falle nach Transfusion von 30 ccm Blut Unregelmässigkeit des Pulses der Patientin. Nach Transfusion von weiteren 10 ccm verschwand dann die Pulsation

fast gänzlich und es traten Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Blässe, Diarrhoe, Ausschläge und Erbrechen auf. In einem anderen Falle wurde der Eingriff nach Transfusion von 30 ccm da der Puls unregelmässig wurde, unterbrochen und später mit geeignetem Blute glatt durchgeführt.

Nach Crile und Watson sollen Zwischenfälle durch zu schnelle Transfusion hervorgerufen werden. Philypowicz transfusiert auf mindestens 10 Minuten; Klinger transfusiert auf 30—60 Minuten bis zu 1000 ccm mit physiologischer Kochsalzlösung verdünntes Blut. Ich pflege in 10—20 Minuten 300 ccm Blut zu transfusieren. Dabei muss der Kolben mit dem zu transfusierenden Blut von Zeit zu Zeit geschüttelt werden um einen Niederschlag der Blutkörperchen zu verhindern, welcher sofort eine Verstopfung der Nadel hervorruft. Im Falle, dass der Empfänger ein sehr geschwächter Patient oder ein Kind ist, sodass ein Venenstich sehr schwer wird, greift man zur Venesektion, wie sie w. o. bei Besprechung der Blutgewinnung beschrieben wurde.

IX. Klinische Beispiele.

1) Katsumata, 19 jähr. Mann.

Diagnose: Blutungsanämie infolge von Choanenpolypblutung.
Zweck der Transfusion: Blutersatz und Blutstillung.
Transfusion: 100 ccm defibriniertes Blut.
Blutarten: Empfänger (A) Spender (älterer Bruder) (A).
Reaktionserscheinungen: sehr leichte Körpertemperatursteigerung.
Erfolg: Einige Tage nach der Transfusion war die Choanenblutung sistiert und die anämischen Geräusche des Herzens verschwanden.

19 jähriger Mann, Katsumata. Tabelle 57.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transfusion.	Hb.-gehalt.	Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)	Blutbefund im Blutstrichpraeparate.								
						Lymphozyten. (%)	Neutrophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Armuth d. Hb. d. Erythrozyten.	Erythroblasten.
1/XI.	V. d. Op.	20.	12.	2,70	11,0	24,8	67,8	6,2	0.8	0,4	0	±	+	—
4		25.	10.	2,55	9,0	19,4	74,0	5,2	1,2	0,2	0	±	„	„
5	3 St	28.	12.	3,36	8,8	26,2	63,2	5,4	2,0	0,6	0	±	„	„
6	1 Tage	29.	15.	3,27	9.8	27.8	61,6	6,6	3,0	1,0	0	±	„	„
8	3 „	26.	16	2,72	7,1	26,0	64,6	4 0	4,6	0,8	0	—	±	„
11	6 „	32.	18.	3,43	12,9	26,2	62,2	8,6	2,0	1,0	0,1	—	„	„
15	10 „	33.	31.	3,44	7,1	24,4	64,8	8,2	1,8	0	0,8	±	„	„

2) Watanabe. 36 jähr. Mann.

Diagnose: Magenkrebs, Hämitemesis.

Zweck der Transfusion: Verstärkung der Herztätigkeit und Blutersatz.

Transfusion: 300 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: Empfänger (B) Spender (nicht Blutsverwandtschaft) (B).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Unmittelbar nach der Transfusion wurde die Magenblutung gestillt, doch begann die Blutung 2 Tage darauf abermals und war Patient nicht mehr zu retten.

3) Aoyama, 48 jähriger Mann.

Diagnose: Magenkrebs. Kollaps nach der Operation.

Zweck der Transfusion: Verstärkung der Herztätigkeit.

Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: nicht bestimmt, indessen sicher gleichartig.

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: nur von kurzer Dauer. Patient verstarb in der darauffolgenden Nacht.

4) Narasaki, 48 jähriger Mann.

Diagnose: Magenkrebs. Hämatemesis.

Zweck der Transfusion: Verstärkung der Herztätigkeit, Blutstillung.

Transfusion: 920 ccm zitriertes Blut zu je 300 und 320 ccm in unregelmässigen Intervallen.

Blutarten: Empfänger (O) Spender (Sohn) (A) (und 2 andere Söhne) (O).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Durch die 1. Transfusion konnte die Hämatemesis nicht gestillt werden, indessen war der Puls leicht gebessert. Vor der 2. Transfusion war der Patient ohnmächtig. Bei der 2. Transfusion besserte sich der Puls schon nach Transfusion von 50 ccm, die Lippen färbten sich wieder, das Sensorium wurde klar und Patient war imstande seinen letzten Willen klar auszusprechen. 3 Tage nach der 2. Transfusion machte der schlechte Zustand des Patienten eine abermalige Transfusion notwendig. Die 3. Transfusion war jedoch nur von temporärem Erfolge und starb Patient in der darauf folgenden Nacht.

48 jahriger Mann. Narasaki. Tabelle 58.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transfusion.	Hb.-gehalt.	Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)	Blutbefund im Blutstrichpraeparate.								
						Lymphozyten. (%)	Neutrophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Myelozyten.	Anisozytose.	Armuth d. Hb. d. Erythrozyten.	Erythroblasten.
8/XII.	V. d. Op.	16.	20.	1.94	1.34	16.0	81.0	1.0	0.0	0	0	—	+	-
„	Transfusion von 300 ccm zitriertes Blut.													
„	3 St.	21.	17.	2,0·	9.8	16,0	82,0	1,6	0,4	0	0	—	+	—
9	1 Tage	10.	25.	1,08	10,9	1,94	77.8	1,8	1,0	0	0	„	„	„
11	3 „	9.	29.	1,02	11 4	2.30	73,2	2,6	1,2	0	0	„	„	„
12	Transfusion von 300 ccm zitriertes Blut.													
„	3 St.	11.	31.	1,39	86,8	19 2	76,4	3,4	1,0	0	0	—	+	—
13	1 Tage	11.	27.	1,06	6.3	15 6	79.8	3,2	0,8	0	0.4	±	„	„
14	2 Tage	11.	25.	0,76	6,4	21,6	74 8	3,2	0,4	0	0	±	„	+
15	Transfusion von 320 ccm zitriertes Blut.													
„	6 St.	11.	10.	1,24	19,3	7,6	89,7	2,6	0	0	0	—	+	—

5) Sakamoto, 25 jähriger Mann.

Diagnose: Influenza Pneumonie.

Zweck der Transfusion: Verstärkung der Herztätigkeit.

Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: nicht bestimmt, indessen sicher gleichartig.

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Nur temporäre Verbesserung der Herztätigkeit.

6) Motomura, 38 jährigër Mann.

Diagnose: Phtysis pulmonum.

Zweck der Transfusion: Beseitigung der Erscheinungen von allgemeiner Schwäche.

Transfusion: 2 mal wiederholte Transfusion von 300 bezw. 200 ccm zitrierten Blutes.

Blutarten: nicht bestimmt (nicht Blutverwandschaft), indessen sicher gleichartig.

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Nach jeder Transfusion waren Gesichtsfarbe und Puls gebessert, der Appetit war gesteigert, Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit und Schwindelgefühl beseitigt.

38. jähriger Mann. Motomura. Tabelle 59.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transfusion.	Hb.-gehalt.	Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)	Befund im Blutstrichpraeparate.								
						Lymphozyten. (%)	Neutrophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Myelozyten.	Anisozytose.	Armuth d. Hb. d. Erythrozyten.	Erythroblasten.
15/II.	V. d. Op.	27.	8.	2,86	9,4	21,2	72,8	4,6	1,2	0,2	0	±	+	—
16	Transfusion von 300 ccm zitriertes Blut.													
„	1.5 St.	36.	10.	3,62	5,4	...	...	...	...	...	...	...	...	...
17	1. Tage	32.	14.	3,58	,7	..	...	...	...	...	..	...	...	...
23	7. Tage	35.	12.	3,70	9,8	...	..		..	...	...	...	..	
24/III.	36. Tage	32.	9.	3,16	9,0	...		..	...	..	...	...	...	...
26	Transfusion von 200 ccm zitriertes Blut.													
27	1. Tage	35.	7.	3,41	9,6		..				...	...	...	...

7) Ohara, 46 jährige Frau.

Diagnose: Urämie.

Zweck der Transfusion: Bluterneuerung.

Transfusion: 2 malige Transfusion von 40 bezw. 200 ccm zitrierten Blutes.

Blutarten: Empfänger (B) Spender (Sohn) (A) zur 2. Transf. (nicht Blutverwandschaft) (O).

Reaktionserscheinungen: Nach der 1. Transf. wie bereits w. o. Seite 270 erwähnt. Nach der 2. Transf. nur temporäre Steigerung der Körpertemperatur.

Erfolg: Unmittelbar nach der Transfusion wurde die Pulsbeschaffenheit verbessert, doch war die Wirkung nur von kurzer Dauer.

8) Kiyohara, 28 jähriger Mann.

Diagnose: Asthenische Anämie, Hämorrhagische Diathese.
Zweck der Transfusion: Blutstillung und Blutersatz.
Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (AB) Spender (Bruder) (A).
Reaktionserscheinungen: w. o. Seite 270 bereits mitgeteilt.
Erfolg: Appetitverbesserung, Besserung der Gesichtsfarbe der Herztätigkeit. Verschwinden der Petecchien und Hämatemesis.

28 jähriger Mann. Kiyohara. Tabelle 60.

Datum.	Zeitpunkt n. d. Transfusion.	Hb.-gehalt.	Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)	Befund im Blutstrichpraeparat.								
						Lymphozyten. (%)	Neutrophile Leukozyten. (%)	Übergangsform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Myelozyten. (%)	Anisozytose.	Armuth d. Hb. d. Erythrozyten.	Erythroblasten.
6/VII.	V. d. Op.	15.		1,18	3.2	44,0	49,0	1,0	3,5	0	1,5	+	+	+
7	Transfusion von 250 ccm zitriertes Blut.													
„	4. St.	18.	...	2,13	5,3	...	...	...	...	...	...	...	...	...
8	1. Tage	17.	...	1,62	5,6	23,0	61,0	8,0	2,0	0	1,0	+	+	+
9	2. „	16.	...	1,40	5,0	...	...	...	...	...	...	...	...	...
11	4. „	17.	...	1,45	4,6	...	...	...	...	...	...	...	...	...
13	7. „	18.	...	2,24	4,5					...	..	...	...	...

9) Yokoyama, 29 jährige Frau.

Diagnose: Blutungsanämie nach der Geburt.
Zweck der Transfusion: Blutersatz und Verstärkung der Herztätigkeit.
Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: nicht bestimmt, indessen sicher gleichartig. (Bruder).
Reaktionserscheinungen: fehlen.
Erfolg: Nur temporäre Besserung der Pulsbeschaffenheit.

10) Ono, 69 jährige Frau.

Diagnose: Typhus abdominalis. Darmblutung.
Zweck der Transfusion: Blutersatz und Verstärkung der Herztätigkeit.
Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (AB) Spender (Sohn) (B).
Reaktionserscheinungen: w. o. Seite 270 erwähnt.
Erfolg: Patientin fühlte sich am Tage nach der Transf. sehr wohl. Das Fieber hatte bedeutend nachgelassen und auch der Appetit war gebessert. Patientin war nach 1 Monate wiederhergestellt.

11) Tomonaga, 64 jähriger Mann.

Diagnose: Diabetes Koma und Blasensteine.
Zweck der Transfusion: Bluterneuerung.
Transfusion: 300 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: nicht bestimmt, indessen sicher gleichartig. (Sohn).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Nur temporäre Verlangsamung der Pulszahl.

12) Baba, 67 jähriger Mann.

Diagnose: Megenkrebs. Kollaps nach der Operation.

Zweck der Transfusion: Verstärkung der Herztätigkeit.

Transfusion: 2 malige Transfusion von 300 bezw. 200 zitriertem Blut.

Blutarten: Empfänger (A) Spender (Sohn) (A).

Reaktionserscheinungen: Nach der ersten Transfusion w. o. Seite 270 erwähnt. Nach der 2. Transf. ohne Reaktionserscheinungen.

Erfolg: Nur temporäre gute Wirkung auf die Herztätigkeit.

13) Yoneyama, 89 jähriger Mann.

Diagnose: Aplastische Anämie. Gingival- und Darmblutung.

Zweck der Transfusion: Blutersatz.

Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: nicht bestimmt, indessen sicher gleichartig. (Bruder).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Unmittelbar nach der Transfusion war der Puls sehr gut. Die Cyanose verschwand fast vollständig. Nach 4 Stunden setzte tiefe Atmung ein, die etwa 1/4 Stunde lang anhielt. Darauf setzte die Atmung aus, während der Puls noch eine Zeit lang zu fühlen war. Exitus. Der Sektionsbefund konnte den Verdacht, dass es sich bei der Todesursache um Embolie oder akute Herzdilatation infolge von Transfusionsfehler sicher abweisen. Wahrscheinlich ist, dass es zur Transfusion bereits zu spät war.

14) Maeda, 12 jähriger Knabe.

Diagnose: Psoitis acuta und hämorrhagische Diathese.

Zweck der Transfusion: Blutstillung.

Transfusion: 200 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: nicht bestimmt, indessen sicher gleichartig. (Vater).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Der Transfusionszweck wurde nur für 2 Tage erfüllt. Am 3. Tage begann Blutung durch den Injektionsstich gegen welche alle Blutstillungsmittel sich als wirkungslos erwiesen.

15) Goto, 23 jähriger Student.

Diagnose: Typhus abdominalis. Wiederholte starke Darmblutung.

Zweck der Transfusion: Blutersatz und Verstärkung der Herztätigkeit.

Transfusion: 5 malige Transfusion von je 260, 300, 300, 300 und 150 ccm. Zitriertes Blut.

Blutarten: Empfänger (B) Spender (1. u. 2. Transf. Water) (O) (3. Bruder) (O) (4. u. 5. Transf. Schwester) (B).

Reaktionserscheinungen: Nur nach der 2. Transfusion waren Schüttelfrost und Steigerung der Körpertemperatur, wie bereits w. o. Seite 270 erwähnt, zu beobachten. Im übrigen ohne Reaktionserscheinungen.

Erfolg: Nach der 1. Transfusion erholte sich die Gesichtsfarbe und die Lippen verfärbten sich wieder. Pulsbeschaffenheit verbessert. Darmblutung vermindert, doch schon am nächsten Tage erfolgte wieder eine starke Darmblutung. Darauf wurde die 2. Transfusion ausgeführt, deren Erfolg abermals am nächsten Tage verschwand. Der Patient war nun völlig entkräftet und zeigte die ersten Anzeichen der Agonie. Die behandelnen Ärzte gaben den Patienten auf, doch wurde die Transfusion noch 2 mal wiederholt nur um den Versuch zu machen das Leben des Patienten zu verlängern. Zu aller Überraschung ward die Darmblutung nach der 4. Transfusion gestillt und es zeigte sich nun ein dauernder Erfolg für die Herztätigkeit. Da sich am nächsten Tage abermals eine plötzlich auftretende Herzschwäche zeigte, führte ich die 5. Transfusion aus. Durch diese wurde nun der Transfusionszweck vollständig erfüllt. Bereits nach einigen Tagen zeigte sich eine wesentlich Besserung in dem Zustande des Patienten, der nach 2 Monaten geheilt entlassen wurde.

16) Hamada, 39 jährige Frau.

Diagnose: Ulcus ventriculi mit Hämatemesis.
Zweck der Transfusion: Blutersatz.
Transfusion: 300 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (A) Spender (Bruder) (O).
Reaktionserscheinungen: w. o. Seite 270 erwähnt.
Erfolg: Beseitigung der Anämie und Stillung der Hämatemesis.

17) Hayashida, 71 jährige Frau.

Diagnose: Trigeminusneuralgie und Blutverlust bei der Operation.
Zweck der Transfusion: Blutersatz.
Transfusion: 300 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (A) Spender (Tochter) (A).
Reaktionserscheinungen: fehlen.
Erfolg: Transfusionszweck erfüllt. Keine Leukozytose und Vermehrung der retikulären Zellen. (S. a. Tabelle).

71 jährige Frau. Hayashida. Tabelle 61.

Dat. m.	Zeitpunkt n. d. Transfusion.	Hb.-gehalt.	Retikuläre Zellen auf 1000 Erythrozyten.	Erythrozytenzahl. (Million)	Leukozytenzahl. (Tausend)	Blutbefund im Blutstrichpraeparate.								
						Lymphozyten. (%)	Neutrophile Leukozyten. (%)	Übergansform u. Monozyten. (%)	Eosinophile Leukozyten. (%)	Basophile Leukozyten. (%)	Myelozyt n. (%)	Anisozytose.	Armuth d. Hb. d. Erythrozyten.	Erythroblasten.
26/XII	V. d. Op.	40.	9.	3,84	22,5	0,4	91,2	2,2	0	0,2	0	±	+	—
„	1.5 St.	46.	14.	4,61	11.1	3,7	94,4	1 7	0	0,2	0	„	„	„
27	1. Tage.	42.	9.	4,15	7,1	11,8	83,8	4,2	0	0,2	0	±	±	„
28	2 „	43.	10.	4.27	8,4	16,8	79,4	3,2	0,4	0,2	0	—	„	„
29	3 „	42.	12.	4,10	5,6	19,8	74,0	4 8	0,4	1 0	0	„	„	„
30	4 „	41.	9.	4,11	5,8	20,4	71,8	4,8	2,4	0,6	0	„	—	„
31	5 „	40.	7.	3,62	4.6	19,5	70,9	5,8	3,1	0,7	0	„	„	„
2/I	7 „	44.	16.	4,07	4,8	22,2	67,6	5,4	4,4	0,4	0	„	„	„
4	9 „	44.	11.	4,04	4.5	28,6	60,4	6,4	4,0	0,6	0	„	„	„
6	11 „	45.	22.	4.14	5.6	25,0	62,8	6,2	5.4	0.6	0	„	„	„

18) Fuji, 44 jährige Frau.

Diagnose: Magenkrebs.
Zweck der Transfusion: Blutersatz.
Transfusion: 60 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (A) Spender (Gemahl) (AB).
Reaktionserscheinungen: w. o. Seite 270 erwähnt.
Erfolg: erfolglos, weil die Transfusion wegen der Nebenerscheinungen unterbrochen werden musste.

19) Hashimoto, 42 jährige Frau.

Diagnose: Peritonitis tuberculosa. Kollaps nach der Operation.
Zweck der Transfusion: Verstärkung der Herztätigkeit.
Transfusion: 55 cm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (B) Spender (Bruder) (AB).
Reaktionserscheinungen: w. o. Seite 270 erwähnt.
Erfolg: erfolglos, da wegen der Nebenerscheinungen unterbrochen.

20) Matsuda, 34 jähriger Mann.

Diagnose: Pyämie infolge von komplizierter Fraktur des Unterschenkels. Hämorrhagische Diathese.
Zweck der Transfusion: Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes.
Transfusion: 320 ccm zitriertes Blut.
Blutarten: Empfänger (O). Spender (nicht blutverwandt (O).
Reaktionserschinungen: Temporäre leichte Temperatursteigerung.
Erfolg: Die infolge von Hirnanämie vorher mehrfach auftretenden Ohnmachtsanfälle verschwanden nach der Transfusion. Auch die Unruhe des Patienten wurde behoben und nach einigen Tagen verschwanden die Petecchien.

21) Uchiyama, 31 jähriger Mann.

Diagnose: Magenkrebs, Hämorrhagische Diathe e.
Zweck der Transfusion: Blutstillung.
Transfusion: 60 ccm zitriertes Blutplasma.
Blutarten: Empfänger (B) Spender (Bruder) (AB).
Reaktionserscheinungen: fehlen.
Erfolg; Vor der Transfusion hochgradige Anämie und reichlich Petecchien, häufige Hämatemesis; Blutgerinnungszeit ca. 3 Stunden. Durch Milzbestrahlung mit Röntgenstrahlen wurde die Gerinnungszeit auf 1 Stunde und durch Bestrahlung der Leber auf ½ Stunde verkürzt, doch war der Erfolg der Bestrahlung in beiden Fällen nur vor kurzer Dauer. Die Transfusion begegnete insofern Schwierigkeiten, als ein gleichartiger Spender nicht zur Hand war. Daher führte ich intravenöse Plasmainjektion aus, mit welcher ich den hochgradig kachektischen Patienten nicht schädigen konnte. Der Erfolg der Transfusion war ein glänzender, d. h. die Petecchien verschwanden sämtlich, die Hämatemesis wurde gestillt, die Blutgerinnungszeit auf 15 Minuten herabgesetzt und dieser Erfolg hielt länger an als der der Bestrahlung.

22) Aso, 38 järiger Mann.

Diagnose: Pyämischer Abzess.

Zweck der Transfusion: Blutersatz und Verstärkung der antibakteriellen Kraft des Blutes.

Transfusion: 2 malige Transfusion von 200 bezw. 280 ccm zitriertem Blute.

Blutarten: Empfänger (A) Spender (2 Basen und 3 Vetter) (A).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Nach der ersten Transfusion verschwanden die vorher fortwährenden Kopfschmerzen, der Appetit wurde verbessert, Patient schlief gut und fühlte sich recht wohl. Die vorherige ständige Neubildung von Abzessen blieb nunmehr aus und die Wundheilung ging normal vor sich. Ca. ½ Jahr nach der ersten Transfusion war indessen die Krankheit noch nicht gänzlich beseitigt, es traten von Zeit zu Zeit neue Abzessherde auf. Blutkultur nach der Canon'schen Methode erwies das Vorhandensein von 364 Staphilococcenkolonieen in 5 ccm Blut. Diese wurden nach der 2. Transfusion auf 250 ccm reduziert. In diesem Falle wäre sicher durch mehrmalige Wiederholung der Transfusion ein durchgreifender Erfolg zu erzielen gewesen, doch musste die Wiederholung aus fernerliegenden Gründen aufgegeben werden.

23) Sugise, 36 jährige Frau.

Diagnose: Typhus abdominalis. Darmblutung.

Zweck der Transfusion: Blutstillung und Blutersatz.

Transfusion: 250 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: Empfänger (B) Spender (nicht blutverwandt) (B).

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Schlafstörung beseitigt, Besserung der Herztätigkeit Später trat allerdings eine starke Darmblutung ein, an der Patientin verschied.

24) Imabuchi, 11 jähriger Knabe.

Diagnose: Typhus abdominalis und Hämorrhagische Diathese.

Zweck der Transfusion: Blutstillung und Prophylaxis gegen Darmblutung.

Transfusion: 180 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: Empfänger (B) Spender (nicht blutverwadt) (B).

Reaktionserscheinungen: nur leichte temporäre Steigerung der Temperatur.

Erfolg: Unmittelbar nach der Transfusion besserte sich die Pulsbeschaffenheit. Die nächsten Tage brachten allmählige Erholung, Appetitverbesserung usw. Die Petecchien vermehrten sich nicht mehr, sondern verschwanden nach einer Woche allmählich gänzlich.

25) Wakaki, 17 jähriger Mann.

Diagnose: Typhus abdominalis. Darmblutung und Kollaps nach starker Blutung.

Zweck der Transfusion: Blutersatz.

Transfusion: 300 ccm zitriertes Blut.

Blutarten: Empfänger (A) Spender (Bruder) (A)..

Reaktionserscheinungen: fehlen.

Erfolg: Als ich zur Blutentnahme beim Spender schritt, war Patient bereits in Kollaps verfallen. Puls nicht fühlbar, Herztöne fast nicht mehr auszukultieren, Atmungsbewegungen nur noch so gering, dass sie kaum zu verfolgen waren, Cornealreflex erloschen. Trotzdem führte ich die Transfusion wie gewöhnlich durch und nach Transfusion von 100 ccm Blut erholten sich bereits Cornealreflex und Atembewegungen

bedeutend. Zu Ende der Transfusion war der Puls gut gespannt und die Zahl der Pulsschläge vermindert. Patient konnte bereits einige Worte sprechen. Leider war der Erfolg nur von kurzer Dauer. Drei Stunden später verschied der Patient, ohne dass eine Wiederholung der Transfusion praktisch möglich gewesen wäre.

Aus diesen Beispielen ergibt sich im Ganzen, dass ebenso wie bei den Tierversuchen mit der homologenen Transfusion das transfusierte Blut seine Aufgabe erfüllt.

Die durch die Transfusion hervorgerufenen Nebenerscheinungen zeigten, dass die Wirkung der Isoagglutinine beim Menschen im Ganzen eine stärkere ist als bei Tieren. Andererseits fallen, ebenso wie sich das bei den Tierversuchen zeigte, die Transfusions-Nebenerscheinungen bei Anwendung von gleichartigem Blut vollständig fort.

Nun lässt sich bei einer so geringen Zahl von Fällen, wie es meine 33 Fälle von Transfusion zitrierten Blutes, 1 Fall von Transfusion defibrinierten Blutes und 1 Fall von Plasmainjektion sind allerdings noch kein endgültiges Urteil über den klinischen Wert oder Unwert der Transfusion in den verschiedenen Anwendungsfällen entscheiden. Ich will mich daher hier darauf beschränken in Kürze die Erfolge in meinen klinischen Fällen in ihren Hauptpunkten zusammenzufassen.

Der nach der Transfusion entstehenden peristaltischen Unruhe lässt sich wohl leicht durch prophylaktische Eingabe von Opium vorbeugen.

Die Transfusion von zitriertem Blute wirkt nicht verlängernd auf die Blutgerinnungszeit, ist also bei hämorrhagischer Diathese mit gutem Erfolge anzuwenden. Hier verschwinden nach einigen Tagen bereits die Petecchien, oder es werden Darmblutung ebenso wie Hämatemesis gestillt. Diese Wirkung ist vielleicht auf das Blutplasma zurückzuführen, wie sich aus Beispiel 21 folgern liesse.

Bei Septicopyämie (Beispiel 22) ist die antibakterielle Kraft des Blutes steigernde Wirkung der Transfusion deutlich zu erkennen, doch ist in solchen Fällen häufig wiederholte Transfusion notwendig.

Bei Typhus abdominalis ist die Transfusion als Prophylaxe gegen Darmblutung und als Zufuhr von Nährmaterial von gutem Erfolge, doch ist hier eine möglichst frühzeitige Durchführung der Transfusion entscheidend für den Erfolg, wie sich aus den Fällen

24 und 10 ergibt. Bei Verspätung in der Transfusion ist der Erfolg fraglich, doch immerhin nicht ganz hoffnungslos, wie sich aus dem Falle 15 ergibt, in dem die Transfusion in einem schon so gut wie aufgegebenen Falle eine glänzende Wirkung zeigte.

Der Erfolg bei akuter Verblutung steht ausser Frage. Hier zeigte sich in allen Fällen eine eklatante Wirkung auf die Herztätigkeit, wie besonders in dem Falle 25, in dem sich bei Transfusion im Agonalzustande noch ein Erfolg erzielen liess. Diese Wirkung ist aber nicht von langer Dauer, wenn die Transfusion so spät einsetzt.

In dem Beispiel No. 17 zeigt sich, dass die nach der Verblutung eingetretene Leukocytose und Vermehrung der retikulären Zellen durch die Transfusion glatt beseitigt worden war, woraus erhellt, dass das transfusierte Blut seine Aufgabe völlig erfüllt hat.

Die Kräftigung des Patienten und Steigerung des Appetits usw. durch die Transfusion (Beispiele 6 und 22) ist klar erkennbar, doch ist diese Wirkung vielleicht teilweise auf psychische Umstände zurückzuführen. Eine Ausnahme hierin scheint mir der Fall 24 zu machen, in dem psychische Momente wohl nicht in Frage kommen.

Bei kachektischer Anämie ist der Erfolg kein dauernder.

X. Zusammenfassung.

Wenn ich nun die Ergebnisse aller meiner vorstehenden Versuche in Kürze zusammenfasse, so ergeben sich daraus die folgenden Schlusssätze:

A. Heterogene Bluttransfusion.

1) Nach Verlust eines Quantum Blutes tritt im Kaninchen eine bedeutende Vermehrung der supravital färbbaren roten Blutkörperchen auf, welche einen Fingerzeig für die Blutbildungsfunktion abgibt.

2) Als bemerkenswertes Symptom nach der heterogenen Blutserumtransfusion tritt Störung der Atmung auf. Dahinzu kamen bei der Transfusion von heterogener Erythrozytensuspension Temperatursteigerung nach vorangehendem Zittern des Körpers und starke Fresssunlust.

3) Am ersten Tage der Transfusion verminderte sich die Harnmenge bedeutend und es wurde Eiweiss darin nachweisbar. Ferner trat kurz nach der Transfusion von heterogener Erythrozytensuspension Hämoglobinurie auf, was auf den Zerfall der eingeführten Erythrozyten zurückzuführen ist.

4) Nach der Transfusion nahm die Resistenz der roten Blutkörperchen ab.

5) Die Affinitätsteigerung der roten Blutkörperchen tritt bei der heterogenen Blutkörperchentransfusion viel stärker auf, als bei der Serumtransfusion. Fast sämtliche roten Blutkörperchen waren geldrollenartig aneinander geordnet, als ob sie ein Schlangenröhrchen bildeten.

6) Bei der Transfusion von heterogenen Blutkörperchen und von grosser Menge des heterogenen Blutserums folgte die Hämolyse bald darauf, um nach weiter 48 Stunden spurlos zu verschwinden.

7) Ab- und Zunahme der roten Blutkörperchen hielten ungefähr gleichen Schritt mit der des Hämoglobingehaltes. Bei der Transfusion von heterogenem Serum erscheint die Abnahme der Erythrozyten erst 5 Stunden post injectionem und erreicht am 9. bis 11. Tage das Maximum, im weiteren Verlaufe wird dann allmählich die Norm wiederhergestellt. Die Abnahme des Hämoglobins und der Erythrozytenzahl bei der Transfusion von heterorgenen Blutkörperchen war schon nach $\frac{1}{2}$ — 1 Stunde eine ziemlich bedeutende und erreichte am 2. bis 3. Tage das Maximum, von dem ab, nach zwei bis dreitägigen täglichen Schwankungen, die stufenweise Zunahme der Erythrozyten, sowie des Hämoglobingehaltes, eintrat.

8) Bei der Serum- und Blutkörperchentransfusion tritt ca. 3 bis 15 Stunden p. Op. eine temporäre Hydrämie auf.

9) Einige Tage p. Op. nehmen die retikulären Zellen leicht zu, welche Zunahme nach mehreren Tagen ihren Höhepunkt erreicht. Danach wird die Norm bei der heterogenen Blutkörperchentransfusion schneller wiederhergestellt, als bei der Serumtransfusion.

10) Nach der Transfusion von heterogenen Blutkörperchen erschien als Regel Hyperleukozytose. Es trat aber in 2 unter 7 Versuchsfällen eine Stunde nach dem Eingriffe eine kurzdauernde Hypoleukozytose auf.

11) (a) Der Prozentsatz der pseudoeosinophile Leukozyten

verhält sich direkt proportional zu der Ab- und Zunahme der Gesamtleukozytenzahl. Ausser einer Veränderung des Prozentsatzes traten noch Formveränderuung der Leukozyten, ferner Veränderungen des tinktoriellen Verhaltens von Zellgranulla und Kern auf.

(b) In allen Versuchen steht der Prozentsatz der Lymphozyten in umgekehrtem Verhältnisse zu dem der pseudoeosinophilen Leukozyten. In 2 (unter 7) Versuchsfällen zeigten sie nach anfänglich leichter Zunahme eine rasche Abnahme. Diese Lymphozytose beruht nicht auf Neubildung der Zellen, sondern auf der ungleichen Verteilung der präexistierenden Lymphozyten.

(c) Das prozentuale Verhältnis der grossen Monozyten und deren Übergangsform nach der Transfusion stimmen im allgemeinen mit denen der Lymphozyten überein.

(d) Der Prozentsatz der eosinophilen Leukozyten und der basophilen Leukozyten beginnt direkt nach der Transfusion sich zu verringern. Schon gegen Ende des ersten Tages war die Norm wiederhergestellt.

12) (a) Als abnorme Erythrozyten erschienen in meinen Versuchen zunächst die kernhaltigen Erythrozyten, alsdann Anisozytose, die polychromatophilen und zuletzt die basophilen punktierten Erythrozyten.

(b) Die in meinen Versuchen auftretenden pathologischen Leukozyten waren die Türk'sche Reizungsform, die Plasmazellen, Myelozyten, und Metamyelozyten. Ferner beobachtete ich schon direkt nach der Operation geschädigte Leukozyten und als besonders interessante Erscheinung solche Leukozyten, die im Innern der Erythrozyten phagozitiert sind.

13) Das Erscheinen und Verschwinden der abnormen Zellen übertrifft bei der heterogenen Erythrozytentransfusion an Zahl und Geschwindigkeit das der Serumtransfusion.

14) Aus der obigen Beobachtung lässt sich der Schluss ziehen, dass die heterogene Erythrozytentransfusion viel giftiger und akuter wirkt, als die heterogene Serumtransfusion.

15) (a) Das einverleibte heterogene Serum wird grösstenteils mehrere Tage nach der Transfusion aus der Zirkulation ausgeschieden; eine minimale Dosis bleibt nur verhältnismässig lange Zeit im Blute zurück, aber auch diese verschwindet am 17. bis 19. Tage vollständig.

(b) Am 2. bis 4. Tage nach der Serumtransfusion tritt in der Berührungsschicht zwischen Harn und Antiserum deutliche Präzipitation auf.

16) Die Hühnerblutkörperchen als solche werden im Kaninchenblute nicht lange erhalten, sondern unter hämolytischen Vorgängen vernichtet; ebensowenig kann das frei gewordene Hämoglobin lange im Kaninchenserum bleiben, es wird sehr schnell aus dem Körper ausgeschieden.

17) (a) Das Eiweiss der transfusierten Erythrozyten verlässt nach 72 Stunden den Erythrozytenleib gänzlich und geht ins Serum über.

(b) Auch das Erythrozyteneiweiss im Urin lässt sich schon nach einem Tage durch Präzipitation, durch chemische Reaktion aber noch bis zum 3. Tage nachweisen.

18) Während sich Hammelserumeiweiss im Kaninchenserum noch nach 17 — 19 Tagen nachweisen liess, verschwand das Hammelerythrozyteneiweiss schon nach ca. einer Woche aus der Blutzirkulation.

19) Die Erythrozyten sind trotz reger Regenerationstätigkeit nicht imstande sich zu vermehren, so lange heterogenes Serum- oder Erythrozyteneiweiss in der Zirkulation vorhanden ist, denn es wirkt letzteres zerstörend auf die Erythrozyten.

B. Homologene Bluttransfusion.

20) (a) Defibriniertes Blut ist selbst bei autogener Bluttransfusion stark giftig. Diese Giftwirkung verschwindet aber nach kurzer Zeit (gänzlich nach ca. 14 Stunden) oder nach Erwärmung auf 40° C während 30 Minuten.

(b) Wennauch die Giftigkeit des defibrinierten Blutes durch derartige Behandlung herabgemindert wird, so führt seine Transfusion, wenn unter grösserer Geschwindigkeit ausgeführt, doch zum Exitus des Versuchstieres unter typischen Symptomen. Defibriniertes Blut bewirkt dann eine Blutgerinnung in den Gefässen.

(c) Die giftige Substanz des Fibrinextraktes wirkt in erster Linie wahrscheinlich auf das Lungengewebe, da die Giftwirkung um so stärker hervortritt je näher man mit der Injektionsstelle an das Herz vorrückt.

21) (a) Durch Injektion von 10% iger Natriumzitratlösung

bei einer Dosierung von 1.77 ccm (=0.77 g) p. kg. Körpergewicht gehen Kaninchen unter typischen Symptomen ein.

(b) Die Giftwirkung der Natriumzitratlösung ist nicht auf ihre Konzentration, sondern auf die eingeführte Menge zurückzuführen, nämlich auf die Überschreitung einer gewissen Konzentration im Blute.

(c) Klinisch und experimentell bewirkt die Transfusion artgleichen zitrierten Blutes im übrigen beim Empfänger keine Nebenerscheinungen.

(d) Bei hämorrhagischen Erkrankungen hat die Transfusion von artgleichem zitriertem Blute eine blutstillende Wirkung.

22) Die Präservierung der Blutkörperchen nach Raus und Turner ist als die beste Methode anzusehen und die Transfusion von artgleichen präservierten Blutkörperchen hat den gleichen Erfolg wie den der anderen Methoden.

23) (a) Bei Versuchen mit den 4 Arten von Transfusionsmethoden, d. h. Transfusion von genuinem, defibriniertem, zitriertem Blut und präservierten Erythrozyten, waren nur vorübergehende leichte Steigerung der Körpertemperatur und Verminderung der Tagesmenge des Harns bemerkbar. Während die Zahl der Leukozyten nach der Transfusion eine zeitweise Zunahme erfährt, zeigt die Erythrozytenzahl eine Abnahme, die auf temporäre Hydrämie zurückzuführen ist. Andere bemerkenswerte Veränderungen kamen nicht zur Beobachtung.

(b) Bei den Versuchen, in denen grosse Blutmengen ausgetauscht wurden, zeigten sich Zeichen von chronischer Anämie, die auf einen Zerfall der Erythrozyten durch mechanische Schädigung zurückzuführen sind.

24) Die Zitratmethode der Bluttransfusion ist die einfachste und für den Patienten gefahrloseste.

25) (a) Aus meinen Versuchen über die Dauer der Erhaltung der transfusierten artgleichen Blutkörperchen im Empfängerleib mit Hilfe der Isoagglutination geht hervor, dass die transfusierten Blutkörperchen im Empfängerleib genügend lange, d. h. etwa einen Monat lang wirken, sich dann allmählich vermindern, ohne dass Anämie eintritt.

(b) Weiterhin bestimmte ich den Verbleib der Erythrozyten nach der Transfusion mit Hilfe der gewöhnlichen Methode und auch aus diesen Versuchen ging klar die langanhaltende

Funktionsfähigkeit (über 20 Tagen) der transfusierten Blutkörperchen in der Blutbahn hervor.

26) Ohne bleibenden Nachteil kann man die Blutkörperchen eines Kaninchens durch die eines anderen fast vollständig ersetzen. Auch ist bei der Trausfusion das Vorhandensein des Serums nicht notwendig, sondern genügt bei grossem Blutverlust intravenöse Blutkörperchentransfusion.

27) Aus meinen Tierversuchen ging hervor, dass eine Steigerung der Agglutination durch wiederholte homologene Bluttransfusion auf die Fälle beschränkt ist, bei denen Unterschiede der Erythrozytenstruktur vorhanden sind. Daher ist es notwendig, dass bei wiederholter Bluttransfusion nicht nur verschiedene Spender, sondern auch solche Spender gewählt werden, die mit dem vorhergehenden verschiedene Erythrozytenstruktur oder gleiche Blutstruktur mit dem Empfänger haben.

28) Bei Verblutungsanämie erfüllt die Transfusion von artgleichem Blut ihre Aufgabe vollkommen und das insbesondere was die Viscosität des Blutes, die maximale Sauerstoffkapazität, die Dissoziation des Blutes und andere Merkmale des Blutbefundes angeht.

29) Drei bis acht Stunden nach der Injektion schon zeigt sich eine bedeutend höhere Wirksamkeit der Injektion von 6% iger Gummilösung, der Blutinjektion, sowie der Injektion von Blutplasma und Erythrozytensuspension gegenüber der Ringer- Lösung und der 0.85% igen Kochsalzlösung.

30) (a) Ausser den v. Dungern angegebenen 4 Arten von Menschenblut gibt es noch eine, deren Erythrozyten (O) — Erythrozytencharacter hat und von einem Teil des Blutserums der (A) — Form agglutiniert wird.

(b) Das Isohämagglutinin des Menschen soll stärker sein als das der anderen Tierarten. Es fehlt in der Cerebrospinalflüssigkeit. Die Möglichkeit einer Artveränderung des Blutes erfuhr ich am eigenen Blute.

31) Entweder muss das zu transfusierende Blut die Struktur des Empfängerblutes haben oder die eingeführten Blutkörperchen dürfen mit dem Empfängerserum nicht agglutinieren.

32) Man sucht am besten einen Spender, dessen Konstitution und allgemeine Eigenschaften denen des Empfängers ähneln, da in solchen Fällen eine innige Beziehung der Blutarten zu bestehen

scheint.

33) Als Vorprobe zur Transfusion genügt die Bestimmung der Isoagglutination und die von mir bearbeitete Methode ist für diesen Zweck die einfachste und sicherste.

34) Als Ursache für das Auftreten von Nebenerscheinungen nach der Transfusion lassen sich drei Arten von Ursachen unterscheiden: 1. Akute Herzdilatation. 2. Transfusion verschiedener Blutarten. 3. Gebrauch neuen Gummirohres.

35) Die Transfusion ist mit dem von mir konstruierten Apparate einfach und gefahrlos durchführbar.

Am Schlusse dieser Arbeit, die sich über drei Jahre hinzog, ist es mir angenehme Pflicht insbesonders Herrn Prof. Dr. Masao Takayama für seine vielfache bereitwillige Unterstützung, als dann auch Herrn Prof. Dr. Hayashi Miyake für den mir stets gewährten Rat aucn an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

1) Abel, Bloodtransfusion. Jour. pharmacol. and exper therapie. 1914. vol. 625.

2) Agote, Nueve procedimiente para la transfusión del sangre. Anales del institutio modelo de clinia medica Buenos ayres. 1915.

3) Albanese, Nachweis präformierter Abbaufermente in Sernm für die Nervenfasern anderer Tierarten. Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. IV, H. 7/8.

4) Anders, Über die Bluttransfusion bei perniziöse Anämie Philadelphia p. 659.

5) Aoki u. Sugita, Über die Isohämoagglutination. IX Nanman-Igakukai.

6) Archibald, The transfusion of blood in the treatment of pernicious anemia. St. Paul med. Jour. 1917, XIX, 43.

7) Arkenau, Heilung einen schweren Jakschen Anämie mit Purpura nach Transfusion. Deutch. med. W. Nr. 26.

8) Ashby, The determination of the length of life of transfused blood corpuscls in man. The jour. exper. med. vol. XXIX. No. 3.

9) Derselbe, Study of transfused blood. I. The periodicity in eliminative activity shown by the organismus. The jour. of exper. med. vol. 34.

10) Derselbe, Study of transfused blood. II. Blood destruction in pernicious anemia. The jour. of exper. med. vol. XXXIV, No. 2. 1921.

11) Ascoli, Isoagglutine u. Isolysine menschlicher Blutsera. Münch. med. W. 1901.

12) Coca, Die Ursache des plötzlichen Todes bei intravenöse Injektion artfremder Blutkörperchen. Virchow's Archiv Bd. 196, H. 1. 1909.

13) Coenen, Die lebensrettende Wirkung der vitalen Bluttransfusion im Felde auf Grund von 2 Fälle. Münch. med. W. 1918. Nr. 1.

14) Curtis u. David, Transfusion of blood by new method. Jour. Am. med. Ass. 1911.

15) Crile, Direct transfusion of blood in the treatment of hemorrhage. Jour. of the Am. med. Ass. 47. 1906.

16) Derselbe, The transfusion of blood. Brit. med. jour. 48. 1907.

17) Derselbe, The technique of direct transfusion of blood. Annals of surg. 1907.

18) Derselbe, Further observations transfusion, with of note on hemolysin. Surg. gyn. a, obstetr. IX. I. med. Press. 1909.

19) Derselbe, Haemorrhage and Transfussion. Folia Haemat. 1919, H. 3.

20) Cohn u. Levy, Eine Modifikation der von Leersum'schen unblutigen Methode der Blutdruckschreibung bei Tier. Ber. üb. d. ges. Physiol. IV, H. 7/8.

21) Baechi, Über die individuelle Diagnose des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. medizinal Beamte. Nr. 8. 1911.

22) Derselbe, Über die differentielle Diagnose zwischen mütterlichen und foetalen Blut in der gerichtl. Medizin. Zeitschr. f. medizinal Beamte. Nr. 1. 1915.

23) Derselbe, Über die Untersuchung mütterlichen u. foetalen Bluts auf gerichtärztlichen Gebiete. Münchn. med. W. Nr. 28. 1914.

24) Behne u. Liebere, Die durch Isoagglutinine u. Isolysine bedingten Gefahren der Menschenbluttransfussion und die Möglichkeit ihrer Vermeidung. Mitt. aus d. Grenzgeb. d. Medz. u. Chirur. Bd. 33, II, 1/3, 1921.

25) Benneck, Über unsere Misserfolge mit der Bluttransfusion bei perniciöser Anämie. Münchn. med. W. 1912.

26) Bernheim, An emergency cannula. Jour. of the Am, med. ass. 1912.

27) Derselbe, Surgery of the vascular system. Jour. B. Lippincatt company, 1913.

28) Derselbe, A simple instrument for indirect transfusion of blood. Jour. of the Am. med. ass. 1915.

29) Derselbe, Bloodtransfusion, haemorrhage and anaemia. 1917.

30) Derselbe, Ganzbluttransfusion und Transfusion zitrierten Gewebs. Jour. of the Am. med. ass. No. 4. 1921

31) Bohne, Über Isoagglutinine. Viertel Jahresschrift f. gerichl. Med. Suppl. I. Bd. 45. 1913.

32) Bond. Father obs rvation on the haemoagglutinin reaction. The Brit. med. jour. 1918.

33) Brem, Blood transfusion with special reference to group test. Jour. of the Am. med. ass. LXVII, 1916.

34) Borgolte, Beweis für die Weiterfunktionierung des transfusierten Blutes. Diss. Greifswald. 1897.

35) Bornstein u. Stroink, Über Sauerstoffvergiftung. Deutsch. med. W. 1912.

36) Brüning. Über Sauerstoffvergiftung. Deutsch. med. W. 1912.

37) Bürger, Über Verwandten-bluttransfusion, Zeitschr. f. inn. Med. 1921.

38) Butsch u. Ashby, The effect of the digestive period a. other factors in reaction after blood transfusion. Zentralbl. f. Chirur. No. 41, 1921.

39) Decastello u. Sturli, Über die Isoagglutinine in Serum gesunder u. kranker Menschen. Münchn. med. W. 1902.

40) Demmel, Über die morphologischen Structur und die morpholog. u. chromatischen Veränderungen der Leukozyten, auf Grund von Untersuchungen nach der Methode der Vitalfärbung des Blutes, Virchow's Archiv Bd. 195, 1909.

41) Dettmar, Einfluss der Transfusion mit Blut derselben Spezies auf die Zahl der roten Blutkörperchen. Diss. Greifswald. 1896.

42) Döderlein, Über Autotransfusion. Deutsch. med. W. Nr. 17. 1920.

43) Donath, Zur Kenntnis der agglutinierenden Fähigkeiten des menschlichen Blutes. Wien. klin. W. 1901.

44) Dörr u. Berger, Gehalt des Blutserums an artspezifischen Eiweiss. Zeitschr. f. Hyg. 93, H. 1.

45) Dorrance a. Ginsburg, Vein to vein transfusion of blood. Jour. of the Am. med. ass. 1910.

46) Dreyer. Transfusion u. Infusion. Ergebniss der Chirur. u. Orthopedie. Bd. VI, 1913.

47) v. Dungern, Individuelle Blutdiagnostik. Mitt. Jahreskurse f. ärztlichen Fortbbildung in 12 Monatschriften, 1912.

48) Derselbe, Über Nachweiss u. Vererbung biochemischer Strukturen o. forensische Bedeutung. Münchn. med. W. Nr. 6, 1910.

49) v. Dungern u. Hirschfeld, Über eine Methode, das Blut verschiedener Menschen Menschen serologisch unterschieden. Münchn. med. W. 1910.

50) v. Dungern u. Hirschfeld, Über gruppenspzifische Strukturen des Blutes. III. Zeitschr. f. Imm. VIII, 1911.

51) Eisenberg, Über Isoagglutinine und Isolysine in menschl. Serie. Wien. W. 1901.

52) Edwald u. Peterson, Über die Erfolg der Bluttransfusion bei der Behandelng schwerer posthämorrhagische Anämie. und hämorrhagische Diathese. Jour. of the Am. med. ass. 22, IV. 1916.

53) Ehrlich u. Morgenroth, Über Hämolysine. Berl. klin. W. 1900.

54) Elsberg, A simple canula for the direct transfusion of blood. Jour. of the

Am. med. ass, LII, 1909.

55) Enderlen, Zur Behandlung der Hämophilie. Münch med. W. 1910.

56) Esch, Über eine operative Vorbehandlung hochgradiger Anämie durch usw. Münchn. med. W. Nr. 41. 1911.

57) Ewald, Demonstration eines Falles von geheilter perniziöse Anämie usw. Sitz d. Berl. med. Ges. 16, 1902.

58) Fauntleroy, A simplified method for the transfusion of blood. Zentralb. f. Chirur. 1910.

59) Fieber, Eigenbluttransfusion. Zentralb. f. Chirur. H. 25, 1918.

60) Fischbein, Isoagglutination in man and lower animals. Zentralb. f. Biochem. Bd. 15, Nr. 1. 1910.

61) Fleig, Transfusion. Berl. klin. W. 1910.

62) Flörcken, Zur Frage der direkten Transfusion durch Gefässnaht. Zentralb. f. Chirur. Nr. 9, 1911.

63) Frank, Über die Geschichte im Bluttransfusion usw. Folia Hämat. Bd. XVIII, H. 2. 1917.

64) Freund, Studien über das Fieber durch Blutzerfall und Bluttransfusion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 105, H. 1 u. 2.

65) Friedenthal, Über einer experimentellen Nachweiss von Blutverwandschaft. Arch. f. Anatom. u. Physiol. 1900.

66) Freund, Über die pharmakolog. Wirkungen des defibrinierten Blutes. Arch. f. exper. Pharm. u. Physiol. Bd. 88. H. 1/2.

67) Gay, The function of toxity in human isohemagglutination. Jour. of med. resarch. 1897.

68) Garbat, Sodium citrate transfusion. Jour. of the Am. med. ass. No. 20, 1916.

69) Goldenberg, Tubing as a couse of reaktion to intravenoses injektion. Jour. of the Am. med. ass, No. 18, 1920.

70) Goldzieher, Regeneration der Blutzellen. Ergebniss d. allg. Pathol. u. pathol. Anatom. d. Menschen u. d. Tiere.

71) Goodmann, Blood transfusion in haemophilia. Ann. of surg. Oct. 1910.

72) Goto, Bluttransfusion. Tokyo Igakukai Zasshi vol. 32, No. 22.

73) Grafe u. Graham, Untersuchungen über Isolysine, Münchn. med. W. 1911.

74) Graff u. Zubrzycki, Biologische Studien über mütterliches u. Nabelschnurblut. Arch. f. Gyn. Bd. 95, 1912.

75) Grawitz, Klinische Pathologie des Blutes. 1911.

76) Gross, Die Blutbehandlung der Anämie. Med. Klin. Nr. 1, 1922.

77) Haberland, Zur Technik der indirekten Bluttransfusion. Zentralb. f. Chirur. Nr. 11, 1918.

78) Halban, Agglutinationsversuche mit mütterl. u. kinderl. Blut. Wiern. klin. W. 1900.

79) Halban u. Landsteiner, Über eine agglutinations u. fällunghemmende Wirkung des normalen Blutes usw. Münchn. Med. W. 1902.

80) Haltes, Über die praktische Anwendung der Agglutinationsprobe usw. Zentralb. f. med. Beamte. Nr. 24. 1913.

81) Haussen, Bericht: über 61 Bluttransfusion. Deutsch. Kongr. f. inn. Med. 1911.

82) Happ, Appearance of isoagglutinins in infants a. children. Jour. of exper. med. No. 3, 1920.

83) Hara u. Kobayashi, Über die biochemischen Struktur des Blutes. Ijishimbun. 1916, No. 954.

84) Heinecke, Blutung, Blutstillung, Transfusion nebst Lufteintritt und Infusion. Deutsch. Chir. Lief. 18.

85) Hektoen, Isoagglutination of human corpuscles. Jour. of Inf. diseases. 1907.

86) Hellin, Uber eine noch unbekannte Eigenschaft d. Blutserums von Neugeboren u. Schwangern. Münchn. med. W. Nr. 24. 1914.

87) Henkel, Über den Einfluss der Kochsalzinfusion. Münchn. med. W. Nr. 48, 1910.

88) Hepburn, A modified crile for the direct transfusion of blood. Zentralb. f. Chir. 1909.

89) Heubern, Über Fieber nach intravenöse Injektion. Münchn. med. W. 1911.

90) Hirai, Uber den Schicksal der Hühnererythrozyten, die im Kaninchenblut eingeführt worden usw. Kokka-Igakukkai Zasshi. Nr. 415.

91) Hirsch, Über subcutane Bluttransfusion. Berl. klin. W. 1888.

92) L. Hirschfeld u. H. Hirschfeld, Serological differences between the blood of different races. Lancet. 1919.

93) Helmholz, The longitudinal sinus as place of preference in infancy for intravenous aspirations and injections, Am. Jour. of diseases of child. 1914.

94) Hort u. Penfold, The danger of saline injectton. Zentralb. f. Chir. 1912.

95) Horsley, Note on the technic of transfusion of blcod. Jour. of Am. med. ass. No. 8. 1910.

96) Hotz, Über Bluttransfusion beim Menschen. Deutsch. Zeitschr. f. Chir. 104.

97) Derselbe, Über Bluttransfusion. Zentralb. f. Chir. Nr. 51. 1921.

98) Huber, Über Behandlung schwerer Anämie mit Blutinjektion. Deutsch. med. W. 1910.

99) Hull, Direkt transfusion of blood. Britsch med. Jour. No. 2969. 1917.

100) Hunter, Duration of life of red corpuscles, as ascertable by transfusion. Proc. Roy. soc. Edinburgh. 1884.

101) Hustin, Presse med. 1914.

102) Ido u. Suzuki, Uber exper. Utersuchungen der künstl. Anämie. Kyushu-Igaku kai Zasshi XXXII, 1917.

103) Ishikawa, Todesfall u. Bluttransfusion. Jikken-Iho. VI, Jahrg. Nr. 63.

104) Joecks, Lebensrettende Bluttransfusion. Zentralb. f. inn. Med. Nr. 47. 1921.

105) Kalmer, Der Einfluss des Trocknes auf natürliehe Hämolysine u. Hämagglutine im menschlichen Serum. Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. IV.

106) Kambe u. Komiya, Exper. Transfusion der roten Blutkörperchen. Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. VII, H. 5/6.

107) Katsunuma, Fortschritte im Gebiete d. Hämatologie. Kinsei-Igaku. vol. 7, No. 1 u. 2.

108) Kimpton, Transfusion. Boston med. a. surg. CLXXVIII, 1918.

109) Kimpton a. Brown, A new a. simple method of transfusion. Med. Record. 1915.

110) Klein, Beiträge zur Kenntnis der Agglutination roter Blutkörperchen. Wien. klin. W. Nr. 16, 1902 u. Nr. 5—6, 1903.

111) Klieneberger u. Walter, Die Blut-morphologie d. Laboratoriums-Tiere. 1912.

112) Klinger, Ist die Transfusion artgleiches Blutes gefährlich? Münch. med. W. Nr. 23, 1918.

113) Kobert, Lehrbuch der Intoxication. Bd. II. 1906.

114) Köhler, Transfusion u. Infusion seit 1830. Ausführliche Literaturverzeichnis.

115) H. Köhler, Behandlung von secundären Anämien durch intragulteale Injektion nicht defibriniertes Blutes. Münchn. med. W. Nr. 48. 1916.

116) Kraus u. Ludwig, Über Bakterienhaemolysine u. Authämolysine. Wien. klin. W. Nr. 15, 1902.

117) Kronecker u. Sander, Über lebensrettende Transfusion mit anorganisches Salzlösung. Berl. klin. W. 1897.

118) Kuczynski, Über einen Todesfall nach Bluttransfusion. Münchn. med. W. Nr. 18. 1918.

119) Kusama, Uber auf Bau u. Entstehung der toxische Thrombose u. deren Bedeutung. Beitr. zur. pathol. Anatom. u. allg. Pathol. Bd. 55.

120) T. Kusama, Über die Beziehung zwischen Leukozyten u. Anämie.

121) Derselbe, Physiologische Ab- u. Zunahme der Leukozyten am periphele Kapiralgefässe. Fukuoka-Ikadaigaku Zasshi vol. 7. u. 8.

122) Küttner, Experimentelle Untersuchungen zur Frage des künstlichen Blutersatz. Bruns Beitr. 40.

123) Landsteiner, Über die Adsorption von Immunstoffen. Biochm. Zeitschr. Bd. 15, 1909.

124) Derselbe, Bemerkungen über Isoagglutination anlässlich einer Mitteilung von R. Zimmermann. Zeitschr. f. Gyn. Nr. 19, 1921.

125) Landerer, Über Transfusion u. Infusion. Langenbecks Arch. 34.

126) Mendel, Die Reglierung des Blutvolms nach Einspritzung isotonischer Lösung von verschiedene Zusammensetzung. Ber. üb. die ges. Physiol. Bd. VII. H. 1/2.

127) Landsteiner, Über Agglutinationserscheinungen normalen menschl. Blutes. Münch. med. W. Nr. 40. 1902. u. Wien. klin. W. Nr. 46. 1901.

128) Derselbe, Über die Beziehung zwischen dem Blutserum u. den Körperzellen. Münch. med. W. Nr. 42, 1903.

129) Derselbe, Hämagglutination u. Hämolyse. Handbuch der Biochem. etc. Bd. II, H. 1.

130) Langer, Uber Isoagglutine beim Menschen mit besonderer Berücksichtigung des Kindesaltes. Zeitschr. f. Heilk. 24, III. 1903.

131) Lee a. Vincent, Jour. of the Am. med. ass. LXVII, 1916.

132) Lee, Simple a. rapid method for the selection of suitable dours for transfusion Britisch, med. Jour. No. 2969, 1917.

133) Leo, On differences in the result of various kind of syngenesioplastic transplantations in dependens upon the relationship between dorner a. host. Jour. of med. resarch. Bd. 41. No. 2.

134) Lewisohn, A new greatly simplified method of blood transfussion Med. record 1915.

135) do., The importance of the proper dosage of sodium citrate in blood transfusion. Ann. of surg. LXIV. No. 5. 1916.

136) do., Blood transfusion by citrat methode. Surg. gyn. a. obstet. 1915.

137) do., The citrate method of blood transfussion in children. Am. jour. of med. seiences. No. 6, vol. 150.

138) Libman, a. Ottenberg, A practical methode for determinating the amount of the blood passing over during direct transfusion. Jour. of the Am. med. ass. LXII, 1914.

139) Lindeman, A new method for estimating total blood volume anemias. Jour. of the Am. med. ass. LXX, 1918.

140) do., Simple syringe transfusi n with specil canulas. Am. jour. Diseis. of childr. 1913.

141) Marble, Die Technik der Zitratbluttransfusion. Ber. üb. ges. Physiol. Bd. IV, H. 5/6.

142) Matsubara, Über Hämoagglutine. Nippon Gekagakkai Zasshi XXI, 1920.

143) Matsushita, Immunitätsforschung. 1916.

144) Meyer, Über Bluttransfusion. Med. Klin. Nr. 19. 1918.

145) Meyer u. Rieder, Atlas der klin. Mikroskopie des Blutes.

146) Miller, Blood transfusion upon to date. Zentralb. f. Chir. No. 47, 1921.

147) Mita, Nicht von Verdaunugstraktus eingeführten Eiweiss. Nisshin-Igaku. 9. Jahrg. No. 7. 1920.

148) Derselbe, Über die Giftigkeit des Blutes. Jiryo oyobi Shoho. vol. 2, 1920.

149) Mitomo, Über Isohämagglutinati n u. Isohämolysine. Naika-Gakkai Zasshi. vol. 8, No. 2.

150) Moffit, Blood type classification, with a slight modification of technic. Jour. of the med. Am. ass. vol. 73. No. 24, 1919.

151) Moldovan, Über die Wirkung intravaskulärer Injektion frisches defibrinierten Blutes usw. Deutsch. med. W. Nr. 52, 1910.

152) Morawitz, Behandlung schwerer Anämie mit Bluttransfusion. Münchn. med. W. Nr. 16, 1907.

153) Derselbe, Transfusion u. Aderlass. Deutsch. med. W. Nr. 6, 1910.

154) Moritz, Zur Methodik der Venenpunktion usw. Münchn. med. W. Nr. 8, 1911.

155) Munford, The blood in surgery. Ann. of surg. 1910.

156) Naegeli, Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik. 1908.

157) Neuhof u. Hirshfeld, Die Langsame Einspritzung von grossen Dosen Natriumzitrat. New York med. jour. CXIII, No. 3, 1921.

158) Nippe, Über die gerichtsärztl. Bedeutung neuer Methoden für die Untersuchung mütterl. u. foetalen Blutes. Aerztl. Sachverständ. Zeitung. Nr. 1, 1913.

159) Nothdurff, Experimentalle Ergebniss über Blutentnahme usw. Zeitschtr. f. exper. Pathol. IX, 1911.

160) Obata, Vergleichende Untersuchungen zwischen den Erwachsenen u. Foetalenblutserum. Chugai-Iji Shimpo. No 866.

161) Ohlecher, 170 Direkte Bluttransfusion von Vene. Arch. f. klin. Chirur. 116, H. 4.

162) Otto, Einfluss der Kochsalzinfusion. Virchows Arch. 93.

163) Ottenberg, Transfusion a arteriel anastomosis. Ann. of surg. 1908.

164) Pappenheim, Atlas der mensch lichen Blutzellen. 1905.

165) Derselbe, Atlas d. menschl. Blutzellen. suppl. Bd. 1912.

166) Payr, Zur Technik der arteriovenösen Bluttranstusion. Münchn. med. W. Nr. 15, 1912.

167) Penberton, Transfusion. Surg., gyn. a. obstetr. Chicago. 27, No. 3. 1919.

168) Pepper, u. Nisbet, A case of fetal hemolysis following direct transfusion of blood by arteriovenosus anastmosis. Jour. of Am. med. ass. 1907.

169) Philipowicz, Zur Bekämpfung der Anämie mittels Bluttransfussion. Wiener klin. W. Nr. 38, 1916.

170) Pringaheim, Neue Arbeiten über die Behandlung der Anämie usw. Med. Klin. Nr. 27—28, 1918.

171) Primroze, The volum of transfusion of blood, Ann. surg. XLVIII,

118. 1918.

172) Ploos, Transfusion u. Infusion. Wien. klin. W. 1904.

173) Pool a. Clure, Transfusion by Carrels end to end suture method Ann. of surg. 1910.

174) Rous, Peyton a. Turner, The presavation of living red blood cells in vitro. I. a. II, Studies from Rockefeller institute. vol. 25. 1916.

175) Rabin, Hartnäckige hämorrhagische Diathese, geheilt durch Injektion defibrinierten Blutes. Münchn. med. W. Nr. 40. 1912.

176) Ravenswaaij, Bluttransfusion. Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. V, H. 2/1.

177) Reymann, Über die Übertragung der sogen. normal Antikörper von der Mutter auf die Nachkommenschaft. I, Agglutinine. Ber. üb. d. ges. Physiol. Bd. IV, H. 5/6.

178) Robertson, L, B, Further observations on the result of blood transfusion in war surg. British med. jour. 2969. 1917.

179) Robertson, O. H, The effects of experimental plethora on blood production. Studies from Rockefeller Institut. vol. XXVIII, 1918.

180) do. Memorandum on blood transfusion. Med. research comm. 1919.

181) Robertson a. Bock, Blood volume in wounded soldiers. Jour. of exper. med. Nr. 2, 1921.

182) Roeste, Gibt es Schädigung durch Kochsalzinfusion? Berln. klin. W. 1907.

183) Rogge, Bluttransfusion von Vene zu Vene. Münchn. med W. 1917.

184) Mc. Clure, Transfusion of blood. Bullet. of the Johns Hopkins hospital. vol. XXVIII, No. 313, 1917.

185) Rübsamen, Zur Klinik u. Therapie der Extrauteringravidität. Münch. med. W. Nr. 3, 1921.

186) Salent, a. Wise, The action of sodium citrate a. its decomposition in the body. The jour. of biol. chemist. XXVIII, 1916.

187) Samelson, Über das sog. Kochsalzfieber. Monatschr. f. Kinderh. Nr. 3, 1912.

188) Samezima, Blutbefund bei schwerer Verbrennung. Nipon-gekagakkai-Zasshi. XX, No. 5. 1918.

189) Santord, Selection of the donor for transfusion. Lacent. XXXVII, 1917.

190) Satterlee, The transfusion with special referenence to use of anticoagulants. Jour. of the Am. med. ass. vol. LXVI, 1916.

191) Schäfer, Intravenöse, intramuskuläre u. rektale Infusion körpereigenen Blutes nach schweren Blutungen. Münchn. med. W. Nr. 33, 1918.

192) Schillung, Über die Behandlung der Hämophilie. Münchn. med. W. Nr. 1, 1911.

193) Shiota, Über die Erfolg der Bluttransfusion. Nipon-gekagakkai Zasshi. 1919.

194) Schleip, Atlas der Blutkrankheiten. 1907.

195) Schlossmann, Studien zum Wesen u. zur. Behandlung d. Hämophilie. Bruns Beitr. 79, H. 3.

196) Schmidt, Zur Frage Sauerstoffvergiftung. Deutsch. med. W. 1912.

197) Schöne, Über Bluttransfusion. Arch. f. klin. Chirur. Bd. 114. H. 2, 1920.

198) Schulz, Über Bluttransfusion beim Mensch n unter Berücksichtigung biolg. Vorprüfung. Berl. klin. W. Nr. 30 u. 31. 1910.

199) Derselbe, Weitere Beiträge zur Transfusionsfrage. Berl. klin. W. 1912.

200) Derselbe, Experimentelle Untersuchung über Vorkommen u. diagnostische Bedeutung d. Leukozytose. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 51, 1893.

201) Schultz, Über Isohämolyse u. Hämagglutinine beim Kaninchen. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 84, 1905.

202) Derselbe, Bleibt artgleiches Blut bei der Transfusion erhalten? Arch. f. klin. Med. Bd. 84, 1905.

203) Schweitzer, Erfahrungen mit der Eigenbluttransfusion bei Extrauterinschwangerschwaft. Münchn. med. W. Nr. 23, 1921.

204) Sippel, Zur Frage der Infusion der physiol. Kochsalzlösung. Deutsch. med. W. Nr. 7, 1912.

205) Sogen, Ueber biolog. Eigenschaften d. Erythrozyten usw. Tokyo-Igaku-kai Zasshi. vol. 32, Nr. 18.

206) Soresi, Die direkte Bluttransfusion nach eigener Methode, Berl. klin. W. Nr. 44, 1912.

207) Stanley, Bl od transfusion apparatus. Jour. of the Am. med. ass. vol. 74, No. 10.

208) Stephan, Blutung u. Blutstillung. Münchn. med. W. Nr. 24, 1921.

209) Stepp, Ueber Hämorrhagische Diathese. Med. Klin. Nr. 25, 1918.

210) Stokes u. Busman, Tubing as a couse of reaction to intravenoses injection. Jour. of the Am. med. ass. voi. 74, No, 15. 1920.

211) Strassmann, Auffällig langes Erhaltenbleiben roter Blutkörperchen nach d. Tod. Berl. klin. W. Nr. 42, 1919.

212) Stuertz, Ueber intravenöse Sauerstoffinjektion. Zeitschr. f. diät u. physik. Therapie. VII, H. 2 u. 3. 1903.

213) Takeuchi, Ueber die Agglutinine u. Agglutinierbarkeit d. menschlichen Serums. Seei-Geppo. No. 415.

214) Tatematsu, Ueber die Weit der Traubenzuckerlösunginfusion. Nipon-Gekagakkai Zasshi. XXII, No. 8.

215) Thiess, Studien über die Infusion physiol. Salzlösung. Grezgeb. d. Med. u. Chir. 21.

216) Unno, Lungenembolie nach Bluttransfusion Okayama-Igakukkai Zasshi. No. 359.

217) Unger, A new method of syringe transfusion. Jour of the Am. med. ass. LXIV, 1915.

218) do., The deletrious effect of sodium citrate employed in blood transfusion. Jour. of the Am. med. ass. LXXVII. No. 21.

219) Vincent, Blood transfusion with paraffin coated needles a. tubes. Surg., gyn. a. obstet. 1916

220) Vogel a. Curdy, Arch. int. med. XII, 1913.

221) Vogt, Welchen Gewinn brachte die Kriegschirurgie der Frauenheilkunde. Münchn. med. W. Nr. 10, 1921.

222) Voit, Ueber Bluttransfusion. Münchn. med. W. 1909.

223) Vollhardt, Ist die Unterscheidung mütterl. u. foetalen Blutes nach neueren Methoden möglich usw.? Berl. klin. W. Nr. 25, 1914.

224) Wassermann, Hämolysine, Zytotoxine u. Präcipitine. 1910.

225) Weber, Ueber Behandlung schwerer Anämie mit Menschenbluttransfusion. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 97.

226) Weil, Sodium citrate in the transfusion of blood. Jour. of the Am. med. ass. LXIV, 1915.

227) Weszeczky, Untersuchungen über die gruppenweise Hämagglutnation beim Menschen. Biochm. Zeitschr. Bd. 107.

228) v. Ziemsen, Ueber Transfusion. Münchn. med. W. 41 Jahrg. Nr. 18.

229) Zacks, Zur Behandlung der perniciösen Anämie mit Bluttransfusion. Zeit chr. f. Geb. u. Gyn. 64, H. 2.

230) Zeller, Wieder-belebung von Tier mittels usw. Deutsch. Zeit chr. f. Chirur. 95.

231) Zimmermann, Ueber Bluttransfusion u. Reinfusior bei schwerer akuter Anämie in d. Gynekol. Münchn. med. W. Nr. 31, 1920.

Aus der I. Chirurg. Klinik der Kaiserl.
Kyushu-Universität zu *Fukuoka*, *Japan*.
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Experimentelle Untersuchungen über die Dickdarminnervation, insbesonder des Colon descendens et sigmoideum.

von

Dr. med. **Noboru Ishikawa**,

Assistent der Klinik.

(Hierzu Tafel II bis V)

(*Eingegangen am 23. März 1922*)

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.

Zur Erörterung der Pathogenese einer Dickdarmaffektion wie z. B. der sog. Hirschsprung'schen Krankheit, die sich auf die Innervationsfrage bezieht, stösst man bald auf Schwierigkeiten weil die in Frage kommenden anatomischen und physiologischen Verhältnisse noch nicht völlig klargestellt sind.

Langley untersuchte im Jahre 1890 die Funktion der das Colon descendens innervierenden Nerven des Kaninchens unter Anwendung physiologischer Reizung und fand, dass eine elektrische Reizung des 3. und 4. Sakralnervens im Wirbelkanal eine Kontraktion der beiden Muskeln des Colon descendens auslöst, dagegen elektrische Reizung des Grenzstranges im Lendenteile Hemmung der Bewegung des Colon descendens bewirkt, woraus sich ergab, dass der Colon descendens durch die sakralautonomen Nerven motorisch, dagegen durch die sympathischen Nerven hemmend innerviert wird. Ferner entdeckte er das Ende der sakralautonomen Nerven in Blase und Urethra durch Degenerationsversuche. Durch diese wertvollen Untersuchungen wurde die Frage nach der Funktion der sakralautonomen Nerven grösstenteils aufgeklärt, indessen fehlt es zur Zeit noch gänzlich an einer genauen Beschreibung der anatomischen Verhältnisse der sakralautonomen Nervenverteilung im Dickdarm, sowie des Zusammenhanges zwischen Sympathicus, Parasympathicus (Sakralautonom) und Enteralsystem (Enteric system) im unteren Bereich des Dickdarmes (Colon descendens et sigmoideum.).

Fellner berichtete, dass die Reizung der Nervi erigentes eine Kontraktion der Längs- und Erschlaffung der Ringsmuskeln im Rektum und die Reizung der Nn. hypogastrici gerade die entgegengesetzte Reaktion zur Folge habe. Exner zeigte aber, dass die Fellner'schen Experimente mit den aus ihnen gezogenen Schlüssen nicht übereinstimmen. Wiener Forscher behaupten, dass die motorischen und hemmenden Fasern zu den Längsmuskeln im Dickdarm aus den sakralautonomen Nerven und die zu den Ringmuskeln aus den sympathischen Nerven entsprungen sind; hierzu fehlt zurzeit jedoch noch jeder experimentelle Beweis.

Nach Bayliss und Starling ruft die Reizung der Nn. erigentes eine Kontraktion der beiden Muskeln des Dickdarmes hervor. Diese Ergebnisse stimmen mit denen von Langley und

Anderson im Grossen und Ganzen überein, danach die motorischen Fasern des Dickdarmes aus den Ganglienzellen des sakralautonomen Nervensystems, ausnahmsweise aber der innere Analsphynkter von den motorischen Fasern des Sympathicus versorgt werde. Obgleich die Beziehungen zwischen den beiden Dickdarmmuskeln und dem autonomen Nervensystem durch die bahnbrechende Arbeit von Langley und Anderson zum Teil aufgeklärt worden sind, harren hier doch noch eine Anzahl Fragen ihrer Lösung.

Zwar wurden die Funktion und die anatomische Struktur des Auerbach'schen Plexus im Dünndarm von Bayliss, Starling, Magnus, Canon, Dogiel, Cajal und Kuntz eingehend untersucht, es bleiben aber noch die gegenseitigen Beziehungen zwischen dem autonomen Nervensystem und dem Enteralsystem (Enteric system), d.h. zwischen dem des Auerbach'schen und Meissner'schen Plexus im Dunkel, insbesondere fehlt jede diesbezügliche Untersuchung im Dickdarm. Da die Verbindungsfasern zwischen dem intramuralen Nervenplexus, dem Auerbach'schen und Meissner'schen Plexus und dem autonomen Nervensystem noch nicht völlig klargestellt worden sind, gab Langley dem Auerbach'schen und Meissner'schen Plexus eine Sonderstellung u. zw. als Selbständiges Nervensystem unter dem Namen „enteric system." Gaskel glaubt, dass die präganglionaren Fasern der Nn. vagi in die Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus enden und die aus den Ganglienzellen entspringenden postganglionären Fasern die Muskeln des Verdauungstraktus versorgen, jedoch fehlt dieser Behauptung der überzeugende Beweis.

Wie gesagt sind Anatomie und Physiologie des Nervensystems im unteren Bereich des Dickdarms noch nicht völlig klargestellt, insbesondere gilt das für die wechselseitigen Beziehungen zwischen Sympathicus, Parasympathicus (Sakralautonom) und Enteralsystem (Colon descendens et sigmoideum).

Zur Erforschung des Nervensystems in den oben näher bezeichneten Gebieten und zwar sowohl in anatomischer und physiologischer als auch pharmakologischer Hinsicht, dienten mir als Objekte Menschen, Affen, Hunde, Katzen und Kaninchen.

2. Anatomische Untersuchungen.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass die am Colon descendens et sigmoideum sich hinziehenden Nerven einerseits aus dem sakralautonomen System und andererseits aus dem sympathischen System entstehen u. zw. verläuft das erstere in dem N. pelvicus und das letztere in dem Plexus mesentericus inferior. Bei makroskopischer Präparation der in der unteren Bauchhöhle und Beckenhöhle sich ansammelnden Nervenfasern beim Menschen wie z. B. N. pervicus et hypogastricus, kann man diese centralwärts bis zum Plexus hämorrhoidalis medius verfolgen, es ist aber unmöglich zu entscheiden, aus welchem Nervensystem die noch weit zu den peripherischen Organen sich hinziehenden Nervenfasern stammen. Derartig komplizierte Plexusbildungen erschweren das Verfolgen des Verlaufs des autonomen Nervensystems zum Dickdarm, daher denn dieses Gebiet noch bis heute zu einem der am wenigsten aufgeklärten gehört.

Zu meinen Forschungen auf diesem Gebiete dienten mir in erster Linie:

a) Hunde, Katzen und Kaninchen.

Die makroskopische Präparation der zum Dickdarm verlaufenden autonomen Nervenfasern nahm ich an 42 Hunden, 2 Katzen und 10 Kaninchen vor. Zu diesen Untersuchungen wurden die Tiere entweder mit Formalin fixiert oder unter Aether-Narkose laparotomiert. Durch die erstere Methode ist es unmöglich die sich an der Peripherie hinziehenden zarten Nervenfassern von den kleineren Gefässen zu unterscheiden, dagegen gelingt die Differenzierung nach der zweiten Methode leicht. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind die folgenden:

Je nach der Rasse der Hunde zeigt der N. pelvicus zwei verschiedene Typen des Verlaufs zum Dickdarm. Bei der japanischen Rasse, mit der kurzen aufrechtstehenden Ohrmuschel geht der N. pelvicus aus dem ersten und zweiten Sakralnerven hervor und teilt sich in der Nähe des Plexus hämorrhoidalis medius in zwei Aeste, von denen der eine sich zur lateralen Fläche des untersten Abschnittes des Colon descendens hinzieht, wo er einen Nervenplexus bildend sich im ganzen Colon descendens verbreitet, während der andere direkt an die Blase gelangt. Bei der enro-

päischen Rasse mit langer, herabhängender Ohrmuschel teilt sich der N. pelvicus von Anfang an in zwei Aeste. Der Ast, der aus dem ersten und zweiten Sakralnerven ausgeht, gelangt hauptsächlich an die Blase, während der andere, der aus dem zweiten und dritten Sakralnerven hervorgeht sich zu der lateralen Fläche des untersten Abschnittes des Colon descendens hinzieht, wo er einen Nervenplexus bildend, unter Begleitung eines kleinen Gefässes in die Darmwand eindringt und sich im ganzen Colon descendens verbreitet. Die Eintrittspforte des N. pelvicus zum Colon descendens befindet sich bei beiden Typen nicht an der Mesenterialseite, sondern dringt direkt von der seitlichen Wand des Darmrohrs in dieses ein. (Fig. 1)

Die in die Dickdarmwand eindringenden Nervenfasern sind am lebenden Hunde bei auffallendem Lichte durchsichtig, sodass man sie bis oberhalb des Colon descendens verfolgen kann. Diese Tatsache gilt indessen nur für gewisse Hunde, wie z. B. den japanischen Seidenhund („chin"), nicht für jede Rasse.

Der Plexus mesentericus inferior geht aus dem Plexus aorticus abdominalis hervor und begleitet die A. mesenterica inferior, alsdann verläuft sie zusammen mit der A. colica sinistra und A. hämorrhoidalis superior und gelangt mit der ersteren zum Colon descendens, mit der letzteren, den Plexus hämorrhoidalis superior bildend, zum oberen Teile des Rektums.

Der Plexus hypogastricus superior geht aus dem Plexus aorticus abdominalis hervor und setzt diesen bis zum Promontorium fort, alsdann teilt er sich in zwei Nervenplexa, den linken und den rechten Plexus hypogastricus inferior. Obwohl die Fasern dieses Nervenplexus mit denen des N. pelvicus am Plexus hämorrhoidalis medius scheinbar Anastomose bilden, ist eine solche in Wirklichkeit doch nicht vorhanden, sondern laufen sie ohne irgendwelchen Zusammenhang zusammen zu den peripherischen Organen und können durch sorgfältiges Präparieren und genaue Beobachtung mit der Lupe in ihren Verlaufsbahnen gut auseinandergehalten werden. Der Plexus hypogastricus inferior gelangt nur zu Blase, Uterus und Rektum und sendet keinerlei Fasern zum Colon descendens.

Die zum Colon descendens sich hinziehenden sakralautonomen Fasern bei Katze und Kaninchen sind durch makroskopische Präparation von den Bindegewebsfasern schwer zu unterscheiden.

Besonders ist es beim Kaninchen auf diese Weise unmöglich den ganzen Verlauf des sakralen Systems zum Colon descendens festzustellen. Die Eintrittspforte des N. pelvicus zur Dickdarmwand bietet bei der Katze ein den w.o. beim Hunde beschriebenen Verhältnissen fast analoges anatomisches Bild dar, indessen ist der Verlauf der von den Sakralnerven bis zum Plexus hämorrhoidalis sich hinziehenden Fasern bei der Katze schwer zu eruieren.

Die Anatomie der Nervenverteilung des sympathischen Systems am Dickdarm bei Katze und Kaninchen verhält sich analog der beim Hunde.

b) bei Menschen und Affen.

Als Material zur makroskopischen Präparation der autonomen Nervefasern am Dickdarm des Affen diente eine japanische und eine europäische Rasse: bei beiden Rassen zeigten sich in dem autonomen System am Dickdarm ganz analoge anatomische Verhältnisse. Die Resultate sind die nachstehenden:

Der N. pelvicus geht aus dem 3. Sakralnerven hervor, läuft eine Strecke weit als sog. Ramus visceralis n. sakralis und geht dann zum Plexus hämorrhoidalis medius über, in dem sich die Fasern des Plexus hypogastricus ansammeln. Es ist aber unmöglich zu entscheiden aus welchem Nervenplexus die von dem Plexus hämorrhoidalis medius nach der Peripherie sich hinziehenden Fasern entspringen. Ich fand aber die bemerkenswerte Tatsache, dass ein Nervenplexus, der den Plexus mesentericus inferior und Plexus hämorrhoidalis medius verbindet, in der Nähe des Darmrohrs am Mesosigmoideum liegt und reichliche Aeste zum Colon sigmoideum sendet.

Der Plexus hypogastricus geht aus dem Plexus aorticus abdominalis hervor, teilt sich in der Nähe des Promontoriums in einen linken und einen rechten Plexus und beide ziehen sich zu dem Plexus hämorrhoidalis medius hin. Durch sorgfältige Präparation der Nervenfasern konnte ich feststellen, dass der Plexus hypogastricus superior et inferior keine Fasern zum Colon descendens et sigmoideum senden, diese Tatsache bewies ich durch physiologische Versuche. (s.a. die physiologischen Versuche).

Der Plexus mesentericus inferior läuft an der A. mesenterica

inferior, begleitet dann die A. colica sinistra, A. sigmoidea und A. hämorrhoidalis superior und gelangt mit diesen zum Colon descendens et sigmoideum und oberen Teil des Rektum, bei welchem letzteren er den Plexus hämorrhoidalis superior bildet. (Fig. 2a)

Zur Erforschung der Anatomie des autonomen Nervensystems am menschlichen Dickdarm beschäftigte ich mich an den Leichen, die ich der Güte und dem Entgegenkommen der Herren Prof. Dr. T. Sakurai und Prof. Dr. T. Shindo unseres anatomischen Institutes verdanke. Beiden Herren möchte ich auch an dieser Stelle meinen herzlichsten Dank aussprechen.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind die folgenden:

(Fig. 2 b) Die anatomische Verteilung des autonomen Nervensystems an Dickdarm des Menschen sind dieselben wie beim Affen, nur sind die Plexusbildungen beim Menschen komplizierter.

c) Vergleichend-anatomische Kritik.

Aus meinen Untersuchungen ergaben sich verschiedene Unterschiede der Plexusbildung beim Menschen und Hunde. Die Plexusbildung ist beim Menschen eine äusserst komplizierte, dagegen beim Hunde nur eine ganz einfache Nervenzeilung besteht. Man kann daher beim Hunde leicht die autonomen Nervenfasern in ihrem Verlauf zum Colon descendens präparieren, während das beim Menschen unmöglich ist. Ausserdem findet sich beim Menschen ein Nervenplexus, der den Plexus mesentericus inferior mit dem Plexus hämorrhoidalis medius verbindet, dagegen beim Hunde sich solche Verbindungsfasern nicht finden. Beim Menschen und Affen ist es unmöglich durch noch so sorgfältige Präparierung festzustellen aus welchem Nersystem die vom Plexus hämorrhoidalis medius zu den peripherischen Organen sich hinziehenden Nervenfasern entspringen; dagegen ist dies beim Hunde möglich. Dass der Plexus hypogastricus superior et inferior keine Fasern zum Colon descendens et sigmoideum sendet ist eine am Menschen ebenso wie am Hunde zu beobachtende Tatsache.

Im allgemeinen stimmt der Verlauf der Nervenfasern, welche aus dem Plexus aorticus abdominalis hervorgehen, mit dem der Gefässe, welche aus der Aorta abdominalis entspringen, überein. Die Gefässe im unteren Bereich des Bauches verlaufen alle von oben nach unten, es müssen also auch die Fasern des Plexus

hypogastricus von oben nach unten verlaufen, weil sie aus dem Plexus aorticus abdominalis hervorgehen und es nicht anzunehmen ist, dass die abwärts laufenden Fasern des Plexus hypogastricus, etwa wie die Recurrens vagi, zurücklaufen. (vergl. a. die physiologische Versuche). Am Hunde konnte ich feststellen, dass die Fasern des Plexus hypogastricus sich ausschliesslich abwärts ziehen und zu Blase, Uterus und Rektum gelangen, nicht aber zum Colon descendens, es ist daher also wahrscheinlich, dass die Fasern des Plexus hypogastricus auch beim Menschen vom Plexus hämorrhoidalis medius ohne zurückzulaufen zu Blase, Uterus und Rektum gelangen, d.h. der Plexus hypogastricus sendet seine Fasern ohne Zusammenhang mit dem Nervenplexus, welcher als Verbindungsfasern zwischen dem Plexus mesentericus inferior und dem Plexus hämorrhoidalis medius sich befindet, abwärts zu den peripherischen Organen. (Fig. 2a) Wenn dem nun so ist, zu welchem Nervensystem gehören dann also die sog. Verbindungsfasern? Ihrer anatomischen Lage nach müssen diese sog. Verbindungsfasern die Fortsetzung des Plexus mesentericus inferior oder des Ramus visceralis Plexus sarcali sein. Der Plexus mesentericus inferior sendet jedoch seine Fasern ohne Zusammenhang mit den Verbindungsfasern zu den peripherischen Organen, es müssen folglich die Verbindungsfasern die Fortsetzung des Ramus visceralis n. sakralis, d.h. den Verlauf des sakralen Systems zum Dickdarm darstellen. (Vergl. die physiologischen Versuche). Durch physiologische Reizversuche konnte ich nachweisen, dass diese Verbindungsfasern tatsächlich die Verlaufsbahn der sakralautonomen Nerven zum Colon descendens et sigmoideum darstellen und bezeichnete ich die Verbindungsfasern daher als „Ramus plexus sakralis."

d) Zusammenfassung.

Der Verlauf der sakralautonomen Nerven des Dickdarmes beim Menschen, so wie ich ihn durch vergleichend-anatomische und physiogische Versuche verfolgen konnte, nimmt seinen Ursprung in dem 3. Sakralneven, zieht sich eine Strecke weit als sog. Ramus visceralis n. sakralis hin, geht dann zum Plexus hämorrhoidalis medius, weiter zum Ramus colicus n. sakralis über und endet schliesslich am Colon descendens et sigmoideum. Die sympathi-

schen Nerven nehmen ihren Weg durch den Plexus mesentericus inferior et hypogastricus. Der erstere verlauft mit der A. mesenterica inferior und ihren Aesten, von denen die untersten zum Plexus hämorrhoidalis superior gehen, der hinwiederum sich zum oberen Teile des Rektums sich hinzieht. Der Plexus hypogastricus sendet keine Fasern zum Colon descendens et sigmoideum, läuft in den Plexus hämorrhoidalis medius und gelangt so an Blase, Uterus und Rektum.

3. Histologische Untersuchungen.

Der grossen Schwierigkeiten in der Färbetechnik halber sind, wie alle Autoren bestätigen, befriedigende Resultate beim Studium des intestinalen Nervensystems nicht zu erzielen. Cajal untersuchte den feineren Bau der Ganglien in den Darmgeflechten mit Hilfe der von ihm modifizierten Golgi'schen Methode, wobei er recht günstige Resultate erzielte. Auch Dogiel arbeitete auf diesem Gebiete mit der von ihm modifizierten Ehrlich'schen Methode. Durch die Forschungen dieser beiden Gelehrten wurde der feinere Bau der Ganglienzellen und ihrer Fortsätze in den Darmgeflechten grösstenteils aufgeklärt, dagegen ist der Zusammenhang zwischen dem Intramuralplexus und den Extramuralnerven noch nicht ganz klargestellt. Müller behauptete bei Untersuchung der Innervationsverhältnisse des Dünndarms, dass man bei Behandlung der Schnitte mit dem Metallimprägnationsverfahren nach Golgi, Cajal, Bielschowsky bei Aufsuchung der Darmganglien keine befriedigenden Resultate erhalten kann. Er sagte weiterhin: " Man wird wohl damit rechnen müssen, dass die Ganglienzellen des Magendarmkanals eine andere chemische Affinität haben und deshalb die Farbstoffe, bzw. das Silber und das Gold nicht so aufnehmen wie die Zellen der Grenzstrangganglien oder des Ganglion ciliare, des Herzens oder der Blase. „Kuntz empfahl als Färbemethode zur Färbung des intestinalen Nervensystems die von Ranson modifizierte Cajal'sche Methode. Im ganzen werden von den verschiedenen Autoren verschiedenerlei Färbemethoden zur Untersuchung des intestinalen Nervengewebes angegeben und die dazu gegebenen Erklärungen sind recht verschiedene, nur in einem Punkte sind sich alle bisherigen

Berichterstatter einig und das ist darin, dass die Darstellung von Präparaten der intramuralen Ganglienzellen und ihrer Fortsätze äusserst schwierig ist. Es ist daher erklärlich, dass wir mangels geeigneter Methoden über die Innervationsverhältnisse am Dickdarm nur von sehr wenig histologischen Untersuchungen gehört haben, wenigstens waren in der mir zur Verfügung stehenden Literatur nur sehr wenige zu finden.

Bei meinen Versuchen brachte ich die verschiedenen bisher bekannten Methoden prüfungsweise in Anwendung und glaube daraus bestimmt zu haben, dass die **Cajal**'sche bei geeigneter Modifizierung ein genügend klares Bild ergibt. Obwohl es keine besondere Färbemethode die sympathischen und parasympathischen Fasern zu differenzieren gibt, so können doch die Verteilungen beider Nervensysteme in der Dickdarmwand durch Serienschnitte, die mit Hilfe der w.o. erwähnten Methode gefärbt wurden, verfolgt werden, weil die Eintrittspforten des Sympathikus und des Sakralautonoms am Dickdarm ganz verschidene sind.

a) Material und Färbemethode.

Als Material für diese Untersuchungen diente der Colon descendens et sigmoideum beim Menschen und Hunde. Sobald das Dickdarmstück aus der Bauchhöhle des Menschen bei der Operation herausgenommen wurde, wird es ohne Beschädigung mit auf 37°C erwärmter Ringer-Lösung oder physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und alsdann, um postmortale Veränderungen möglichst zu vermeiden, sofort in die Fixierflüssigkeit gebracht. Beim Hunde wurden die Dickdarmstücke aus dem durch Verblutung getöteten Tiere oder aus dem unter Aethernarkose laparotomierten lebenden Hunde entnommen und wie beim Menschen fixiert.

Zur Färbung der Nervenzellen in der Dickdarmwand wandte ich die verschiedenen Modifikationen der Nissl'schen Methode, so z.B. unter Benutzung der Thionin- , Toluidinblau- und Cresylviolett-Methode an. Zur Färbung der Nervenfortsätze und der extrazellulären Fasern der Dickdarmwand benutzte ich die Cajal'sche sowie die Bielschowsky'sche Metallimprägnationsmethode, die Ehrlich'sche Methylenblau-Methode und die Modifikation dieser letzteren Methode von Dogiel. Wenn der Fixierung besondere Aufmerksamkeit zugewandt wird, so lassen sich die

Ganglienzellen der Dickdarmwand durch die w. o. erwähnte Nervenzellenfärbungsmethode sehr schön darstellen. Bei den Darmgeflechten werden mit der von Dogiel modifizierten Ehrlich'schen Methylenblau-Methode bessere Resultate erzielt. Müller hatte bei Anwendung der bisher üblichen Metallimprägnationsverfahren keinen Erfolg, so wie auch mir das im Anfange ging. Bei besonderer Berücksichtigung der veränderten Verhältnisse am Darm gelang es mir jedoch auch mit Hilfe des Metallimprägnationsverfahrens Darmgeflechte in brauchbarer Form darzustellen. Der Grund für die Schwierigkeit der Darstellung des intramuralen intestinalen Norvensystems liegt vielleicht darin, dass die Verdauungssäfte oder Zersetzungsprodukte des Darminhaltes nach dem Tode die feineren Fortsätze der Ganglienzellen schädigen. Um diese Möglichkeiten zu vermeiden, wurden die frisch entnommenen Gewebe sofort nach der Entnahme aus dem Organismus in Ringerscher Lösung oder physiologischer Kochsalzlösung ausgewaschen und in die Fixierflässigkeit eingelegt. Mit der **Cajal'schen Methode habe ich das schönste Bild erhalten, bei dem die extrazellulären Fibrillen viel deutlicher zutage traten als die intrazellulären.** Die erste Cajal'sche Methode färbt eigentlich die Axenzylinder der markhaltigen Zellen nach meiner Modifizierung werden jedoch die marklosen Fasern bräunlich gefärbt. Unter besonderer Berücksichtigung der Fixierung des Gewebes brachte ich auch die zweite und dritte Cajal'sche Methode in Anwendung, von denen die zweite Methode besonders die marklosen Neuriten, die dritte die Endverästelung der Axenzylinder färbt.

Die erste Cajal'sche Methode habe ich wie folgt modifiziert:

1. Kleine Objekte (Länge 1 cm, Breite ½cm) wurden nach Auswaschung mit Ringer'scher Lösung über 40 Stunden in 90% igem Alkohol gehärtet.

2. Die Stückchen wurden dann während 48 Stunden in immer erneuerten destilliertem Wasser gewechselt, alsdann in 2.5 % iger Silbernitratlösung auf 6–8 Tage in den Brutschrank (bei 30–35°C) gebracht.

3. Hiernach erfolgte Abwaschung in dest. Wasser auf 1 Stunde und Reduktion des imprägnierenden Silbers in einer Lösung von:

Acidum pyrogallicum 2.0

Formalin (rein)	30.0
Schwefligsaures Natrium	1.0
in Aq. dest.	200.0

während 48 Stunden, und zwar wurden die Stückchen nach 24 auf einige Minuten in dest. Wasser abgewaschen, alsdann in weiteren 24 Stunden die Reduktion fortgesetzt.

4. Abspülen in dest. Wasser bis das Wasser genügend tingiert.

5. Möglichst schnelles Entwässern. Paraffineinbettung. Serienschnitte.

6. Vergoldung im neutralen Goldbade: 3 Tropfen einer 1 % igen Goldchloridlösung auf 10 ccm dest. Wassers. Der Grundton wird bräunlich violett.

7. Entfernung des nicht genügend reduzierten Silbers in einer 5 % igen Natriumthiosulfat-Lösung.

b) Der Verlauf des Sakralautonoms zum Dickdarm.

Ist die Verlaufsbahn des N. pelvisus, die ich bei makroskopischer Präparation am Hunde entdeckt zu haben glaube, tatsächlich Nervenfaser?

Enthalten die in dem Plexus paracolicum liegenden reiskorngrossen Knoten wirklich Ganglienzellen?

Zur Entscheidung dieser Fragen stellte ich die nachfolgenden histologischen Untersuchungen an.

Es diente als Material zu diesen Untersuchungen der japanische Seidenhund (chin), bei welchem sich die Verlaufsbahn der Nervenfasern viel deutlicher als bei anderen Hunderassen gezeigt hatte und bei denen der anatomische Verlauf des Sakralautonoms dieselben wie bei dem europäischen Hunde sind. Da insbesondere bei makroskopischer Untersuchung einige reiskorngrosse Knoten bei diesem Seidenhunde im Plexus paracolicum sichtbar sind, schien mir diese Rasse besonders zu diesen Untersuchungen geeignet. Zur Färbung des ganzen Verlaufes der sakralautonomen Nerven, die sich von den Sakralnerven bis zur Darmserosa hinziehen, wandte ich die Ehrlich'sche und die von Dogiel modifizierte Methylenblau-Methode und die Cajal'sche Methode an.

Unter dem Mikroskop stellte ich an den so von mir hergestellten Präparaten fest, dass die Fasern des von mir entdeckten N.

pelvicus beim Hunde bestimmt teils markhaltige und teils marklose Nervenfasern darstellen und dass der Plexus paracolicum, der dicht auf der Serosa liegt, reichlich Ganglienzellen enthält und zwar stellen die w. o. erwähnten reiskorngrossen Knoten eine Gruppierung der Ganglienzellen dar. Diese Ganglienzellen werden im Verlauf des N. pelvicus zum Dickdarm eingeschaltet und die von diesen Ganglien ausgehenden Fasern gelangen ausschliesslich zur Dickdarmwand nie aber zur Blase und anderen Organen. Dass diese Fasern der sakralautonomen Nerven teilweise in diesen Ganglienzellen enden, habe ich unter Anwendung von Nikotin bei den Reizversuchen im 4. Kapitel w. u. nachgewiesen. Diese Ganglien haben keine so umfassende Bedeutung wie das Ganglion pelvicum, das zuerst von Langley an Katzen entdeckt wurde. Langley bezeichnete die Ganglien, die sich im Plexus hämorrhoidalis medius und in dessen Nähe befinden als Ganglion pelvicum. In meinem Falle befinden sich jedoch die Ganglien im Plexus paracolicum, die an den beiden lateralen Flächen des untersten Abschnittes des Colon descendens, entweder dicht an die Serosa oder etwas entfernt von ihr gelagert sind, aber sie sind im Plexus hämorrhoidalis medius und in dessen Nähe nicht zu finden, auch haben sie keinen Zusammenhang mit anderen Organen mit Ausnahme des Dickdarmes. Diese Ganglienzellen sind daher anatomisch von dem Ganglion pelvicum scharf zu unterscheiden und bezeichnete ich sie als Ganglion paracolicum. (Fig. 3a)

c) Verteilung der sakralautonomen Nervenfasern in der Darmwand.

Um die anatomische Verteilung der sakralautonomen Nervenfasern in der Darmwand zu verfolgen habe ich Darmstücke aus der Eintrittspforte des N. pelvicus beim Hunde entnommen und musterte die in Flach-Quer- und Längsrichtung hergestellten Serienschnitte, die nach der von mir modifizierten ersten Cajal'schen, der Cajal'schen zweiten, dritten und der Bielschowsky'schen Methode gefärbt wurden, aus. Diese Serienpräparate wurden von der Eintrittspforte des N. pelvicus am Dickdarm bis etwa 10 cm aufwärts mikroskopiert. Da die extrazellulären Fasern durch die Bielschowsky'sche Methode bei diesem Studium immer undeutlich gefärbt wurden, so wandte ich hauptsächlich

die Cajal'sche Methode an. Die Resultate sind die folgenden:

Der N. pelvicus geht nach Passieren der Längsmuskelschicht in die Zwischenräume der Längs- und Ringmuskelschicht hinein und bildet dort einen Nervenplexus. Aus den Fasern laufen reichlich Verästelungen aus, die zum Längs- und Ringsmuskel laufen. Die zwischen den beiden Muskelschichten eindringenden Faserbündel des N. pelvicus ziehen sich auch zu den Ganglienzellen hin, die zwischen den beiden Muskelschichten oder auch in der Submucosa liegen. Zu den dort liegenden Ganglienzellen kommen auch noch andere Fasernbündel, die aus einer von dem N. pelvicus ganz abweichenden Richtung kommen, diese Fasern gehören zweifellos zu den sympathischen Nerven. (Fig. 3c)

Die Fortsätze der intramuralen Ganglienzellen und die Fasern des sympathischen und sakralautonomen Systems bilden zwischen der Rings- und Längsmuskelschicht den Auerbach'schen Plexus. Die Fasern des sakralautonomen Systems enden teils in den Ganglienzellen (motorischer Typms) des Auerbach'schen Plexus oder geben Collateratelen zu diesen Ganglienzellen, teils aber laufen sie ohne Unterbrechung durch diese Ganglienzellen hindurch. Auch die Fasern des sympathischen Systems enden zum Teil in den Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus. Die aus den Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus ausgehenden gruppierten Axencylinder gelangen zu beiden Muskeln und ein Teil auch nach Durchbohrung der Ringmuskelschicht zur Submukosaschicht (Fig. 3d). In diesem Teile müssen sich die Fasern des sakralamtonomen und des sympathischen Systems vermischen, da die Fasern aus beiden Nervensystemen bis zu den Bündeln hin verfolgt werden können. Die Fasernbündel enthalten zweierlei Fasern, die einen werden durch die erste Cajal'sche Methode elektiv gefärbt, sind also markhaltige Fasern, die andern werden durch die zweite Cajal'sche Methode elektiv gefärbt, sind also marklose Fasern. Die ersteren durchlaufen den Auerbach'schen Plexus unabhängig von den Ganglienzellen und gelangen zu den Ganglienzellen im Meissner'schen Plexus. Die aus den Meissner'schen Plexus hervorgehenden Fasern gelangen nach Durchbohrung der Tunica proprica zur Schleimhaut (Fig. 3 e, f.). Die Fasern, die aus den Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus hervorgehen und zu den Muskeln gelangen, werden durch die zweite Cajal'sche Methode elektiv gefärbt. Die Enggeflechte

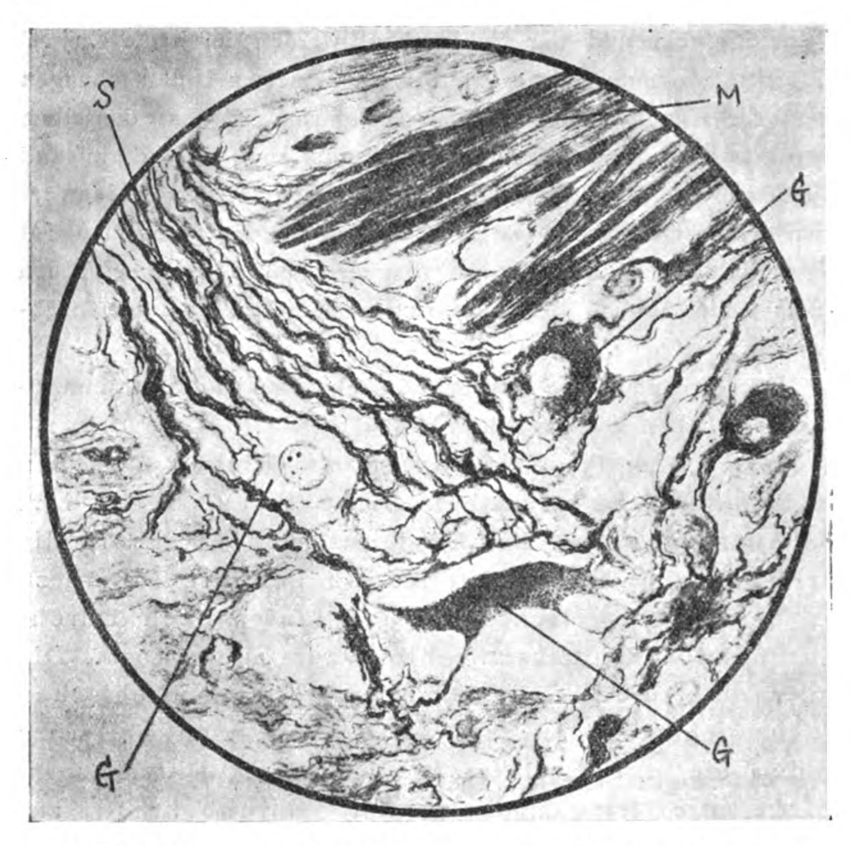
in den Muskeln und der Schleimhaut werden durch die Cajal'sche dritte Methode elektiv gefärbt. Nach meinen Untersuchungen haben die Ganglienzellen in der Dickdarmwand fast denselben Bau der von Cajal und Dogiel in der Dünndarmwand gefundenen und beschriebenen, dabei habe ich im Meissner'schen Plexus reichlich Ganglienzellen von dem von Dogiel aufgestellten sensiblen Typus, dagegen im Auerbach'schen Plexus hauptsächlich den motorischen Ganglienzellentypus nachgewiesen.

Wenn ich nun diese Ergebnisse noch einmal kurz zusammenfasse, so erhalten wir das folgende Bild:

Die Fasern des Sakralautonoms dringen zwischen die Rings-und Längsmuskelschicht ein und bilden dort den **Auerbach**'schen Nervenplexus, gehen teils in die darin liegenden Ganglienzellen, senden ihre Fasern zu den beiden Muskelschichten und laufen nach Durchbohrung der Ringmuskelschicht zur Submukosa. Die Fasern, die zu den Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus gehen, enden zum Teile darin, zum Teil aber senden sie nur Collaterale zu ihnen. Die Fasern, welche die Ringsmuskelschicht durchbohrend zur Mukosa gelangen, laufen in die submukösen Geflechte, wo die Fasern sich der Hauptsache nach in den darin liegenden Ganglienzellen ansammeln und hier mit jenen zusammen den **Meissner**'schen Plexus bilden. Die aus dem **Meissner**'schen Plexus hervorgehenden Fasern gelangen zur Mukosaschicht (Abb. 3 e, f). Die Fasern des sympathischen Systems sind z. T. mit den Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus verbunden.

Fig. 5.

Diese Abbildung stellt die Skizze des mikroskopischen Bildes (Zeiss, Okular 1, Objektiv Immersion) des mit Hilfe der modifizerten ersten Cajal'schen Methode gefärbten Präparates dar.—Die sakralautonomen Fasern (S) laufen zwischen die Längs- und Ringsmuskelschicht uud verbinden sich mit den darin liegenden Ganglienzellen. (G). (M) = Ringmuskelschicht.



d) Veränderungen der Dickdarmwand nach Durchschneidung der sakralautonomen und sympathischen Nervenfasern.

Die in der Dickdarmwand verbreiteten Nerven sind durch die obigen Studien klargestellt. Kann man nun die sekundäre Degeneration der intramuralen Nervenfasern durch Durchtrennung der extramuralen Fasern am Dickdarm hervorrufen und insbesondere liegen die als trophische Zentren fungierenden Ganglienzenllen in dem Auerbach'schen Plexus? Diese Frage wäre in erster Linie zu beantworten. Wenn die intramuralen Geflechte die als trophische Zentern fungierenden Ganglienzellen enthalten, so müssen nach Durchtrennung der extramuralen Fasern nicht degenerierte Fasern in der Dickdarmwand zu finden sein und zwar müssen die postganglionären Fasern intakt bleiben. Weiterhin wäre die Frage zu beantworten: Wie verhalten sich Sympathikus, Parasympathicus und Enteralsystem bezüglich der

Innervation des Rings- und Längsmuskels am Dickdarm? Befinden sich die als automatische Zentren fungierenden Ganglienzellen im Enteralsystem? Zur Beantwortung dieser Frage habe ich in erster Linie die infolge von Durchtrennung der extramuralen Fasern hervorgerufenen Veränderungen an der Dickdarmwand histologischen Untersuchungen unterworfen. Natürlicherweise müssen die hier gewonnenen Resultate mit Hilfe von physiologischen Versuchen bestätigt werden, wie ich sie im nächsten Kapitel beschreiben werde.

Versuchsmethode:

An 5 Hunden wurde Laparotomie in der Mittellinie etwa 10 ccm bis zur Symphyse unter Aethernarkose ausgeführt, alsdann die extramuralen Fasern am Dickdarm sämtlich durchschnitten und die Bauchwunde völlig geschlossen. Die durchschnittenen Nerven waren die folgenden: 1) N. pelvicus, welcher beiderseits an der oberhalb und unterhalb des „Ganglion paracolicum“ durchschnitten wurde. 2) Plexus mesentericus inferior, der unterhalb des Ganglion mesentericum inferior durchschnitten wurde. 3) Beiderseitiger N. pelvicus und Plexus mesentericus inferior. Bei der Durchtrennung der Nerven muss natürlicherweise darauf geachtet werden, dass niemals einzelne Fasern zurückgelassen werden. Nach Abwarten einer genügenden sekundären Degeneration der durchschnittenen Nerven wurde Relaparotomie ausgeführt und die entsprechenden Gewebe entnommen. Die Gewebsstücke wurden einesteils nach der Marchi'schen und Cajal'schen Methode gefärbt und in diesen Präparaten die Nervendegeneration beobachtet, anderenteils wurden Präparate durch Färbungen wie Sudan III, Hämatoxylin-Eosin-Doppelfärbung und auch nicht gefärbte Präparate hergestellt, in denen die fettige und hyaline Degeneration und die Pigmentierung der Muskelschicht nachgewiesen, um die Degeneration oder Inaktivitätsatrophie der Muskeln zu bestimmen, weil solche Befunde die auffallendsten Degenerationszeichen des glatten Muskels sind.

Tabelle I.

No., Körpergewicht (kg.) der Versuchshunde u. Datum		1. 20 7/X 1920	2. 10 9/X	3. 7 28/X	4. 9 1/X	5. 10 4/XII
Durchgeschnittene Nerven		Exstirpation der beiden Ganglion paracolicum	Die präganglionäre Faser der beiden N. pelvicus	Die postganglionäre Faser der beiden N. pelvicus	Der beiderseitige N. pelvicus u. Pl. mesentericus inferior	wie bei No. 4.
Tage nach der Durchschneidung der Nerven		5	24	19	15	36
Veränderungen in den Darmwandgeflechten		Die sekundär degenerierten Fasern befinden sich im Auerbach'schen Plexus, darin liegen reichlich intakte Fasern.				
Veränderungen an der Darmwandmuskulatur	Fettige Degeneration	–	–	–	–	–
	Hyaline Degeneration	–	–	–	–	–
	Pigmentierung	–	–	–	–	–
	Hypertrophie	–	+	+	+	+
	Atrophie	–	–	–	–	–

Die Einzelheiten der Versuche gehen aus der Tabelle hervor. Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, wurden im Auerbach'schen Plexus nach der Dursschneidung sämtlicher sich zu ihm hinziehender extramuraler Nervenfasern zwar eine Anzahl degenerierter

Fasern nachgewiesen, doch waren auch nicht degenerierte, intakte Fasern reichlich vorhanden. Obgleich nach der Durchschneidung eine genügend lange Frist zur Degeneration verstrichen war, so war doch keine Degeneration bezw. Inaktivitätsatrophie der Muskelfasern in den beiden Muskelschichten hervorgerufen worden. Wenn die Muskelschichten nur durch die darin direkt endigenden extramuralen Fasern innerviert würden, so müsste aber durch die vollkommene Durchschneidung dieser extramuralen Fasern eine Degeneration bezw. Inaktivitätsatrophie der Muskeln die Folge sein. Das war bei meinen Versuchen indessen nicht nachzuweisen. Daraus geht hervor, dass die zum Dickdarm gehenden extramuralen Fasern nicht nur direkt in den Muskelschichten enden, sondern auch die Ganglienzellen des Enteralsystems verbinden und die daraus entspringenden Fasern die Muskelschichten innervieren. Da trotz der Durchschneidung aller zum Auerbach'schen Plexus führenden extramuralen Fasern nicht degenerierte, intakte Fasern übrig geblieben waren, so müssen die Ganglienzellen, von denen diese intakten Fasern ausgehen, als trophisches Zentrum fungieren können; dabei ist weiterhin zu berücksichtigen, dass die Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus eine automatische Funktion besitzen, durch welche sie auch nach Abtrennung von dem übrigen Nervensystem noch Peristaltik hervorrufen können. Es wurden nämlich nicht nur keine Veränderungen in den Muskelschichten gefunden, sondern durch die physiologischen Versuche (s.d.) auch nachgewiesen, dass die beiden Muskeln noch Peristaltik und rhytmische Kontraktion auslösen konnten obwohl die Verbindung zwischen den intramuralen Ganglienzellen und dem cerebrospinalen Zentrum vollständig aufgehoben worden war, die Dauerkontraktion aber fehlt. Diese Möglichkeit der Peristaltik und rhytmischen Kontraktion kann nur auf die intakt gebliebenen Fasern des Auerbach'schen Plexus zurückzuführen sein. Der Trieb geht von der Stelle, die den Reiz aufgenommen hat, zu den darin liegenden Ganglienzellen, die als Zentrum fungieren und es werden von dort aus die reflektorischen Erscheinungen, peristaltische Bewegungen ausgelöst; aus diesem Grunde mag die Degeneration, insbesondere die Inaktivitätsatrophie, der Muskeln nach der Durch-

schneidung der extramuralen Fasern nicht zum Vorschein kommen. Es steht dahin ob die reflektorischen Bewegungen der beiden Muskeln auf einem echten, oder Pseudo-Reflex (Axon-Reflex) beruhen. Sicher ist jedenfalls, dass die Muskeln des Dickdarmes nach vollständiger Degeneration der sie durchziehenden extramuralen Fasern noch reflektorische Bewegungen ausführen können.

4. Physiologische und pharmakologische Versuche.

Um festzustellen ob der Verlaufsbahn des N. pelvicus zum Dickdarm tatsächlich eine motorisch befördernde Funktion zukommt, habe ich in nachfolgendem einige elektrische Reizver suche ausgeführt. Um weiterhin die Fragen, die durch anatomisch histologische Untersuchungen nicht gelöst werden konnten und um die durch diese Untersuchungen gelösten zu bestätigen führte ich weiter eine Reihe von physiologischen und pharmakologischen Versuchen aus.

a) Elektrische Reizung der nach dem unteren Bereich des Dickdarmes sich hinziehenden Nerven.

Diese Versuche sind in der peripherischen Partie sehr schwer auszuführen Langley hat daher die Feststellung der Dickdarminnervation durch Reizung des Grenzstrangs im Lendenteile und der Sakralnerven im Wirbelkanale versucht. Diese Methode mag er in Anwendung gebracht haben wegen der Unklarheit in dem Verlauf der zum Dickdarm führenden Nerven. Da mir indessen gelungen war die Verlaufsbahn dieser Nerven festzustellen, versuchte ich die Reizversuche an der Peripherie durchzuführern und gelangte nach mancherlei Misserfolgen mit anderen Methoden zu der folgenden mit der ich recht befriedigende Resultate erzielte. Wenn von einer Vollkommenheit auch bei dieser Methode natürlich nicht zu reden ist, so genügt sie doch um zu prüfen, ob die elektrische Reizung der zum Dickdarm sich hinziehenden extramuralen Nervenfasern auf beiderlei Muskulatur der dazugehörigen Darmpartie Kontraktion oder Erschlaffung auslöst.

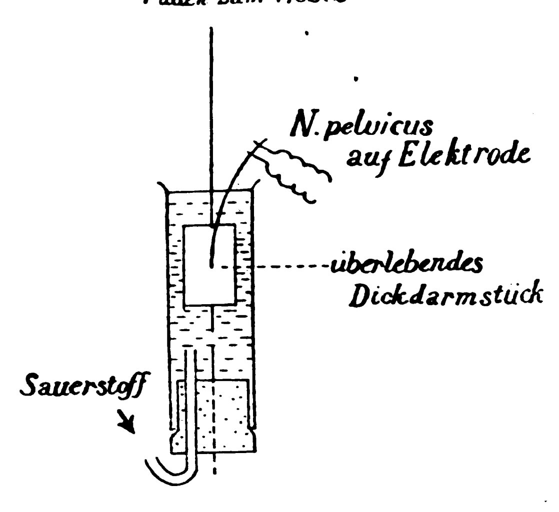
a) Versuche an dem herausgeschnittenen überlebenden Dickdarm.

Versuchsmethode. Zu diesen Versuchen wurden 16 Hunde

und 2 Katzen in der Aether-Narkose laparotomiert. Der N. pelvicus wurde von den Sakralnerven bis zu seiner Eintrittspforte am Dickdarm präpariert, an der Stelle, an der er aus dem Sakralnerven entspringt, abgeschnitten und dann das mit dem N. pelvicus zusammenhängende Darmstück (Länge 1.5–2.0 cm, Breite 1 cm, Länge der Nervenfaser 1–2 cm) herausgeschnitten. Das herausgeschnittene Stück wird dann ohne dass die Gewebe irgenwie beschädigt würden mit Ringer'scher Lösung ausgewaschen und u.U. auch die Schleimhaut abgezogen. Die Versuchsanordnung ergibt sich aus der beigegebenen Skizze.

Abb. 6.





Der Apparat besteht aus einem Glasrohr von 2 cm Weite und 5 cm Länge, das an seiner nach unten gerichteten Seite mit einem von einer Hakennadel und einem Glasrohr durchbohrten Gummikork verschlossen ist. Durch das Glasrohr perlt Sauerstoff in langsamem, stetigem Strom durch die in das Röhrchen eingebrachte, auf 37°C. erwärmte Ringer-lösung. Das Dickdarmstück wird nun in das Gläschen mit der Ringer-lösung eingebracht und mit dem einen Ende an der durch den Kork hereinragenden Hakennadel festgehalten, das andere Ende steht durch einen feinen Seidenfaden mit dem Schreibhebel in Verbindung. Der dem Darmstück anhaftende N. pelvicus wird ausserhalb der Ringer-

schen Lösung herausgezogen, dann auf der Elektrode fixiert und dabei die Umgebung des Nervs ständig mit Dampf gesättigt. Diese ganze Prozedur geht ausserordentlich schnell vor sich. Zur graphischen Registrierung dient ein leichter Schreibhebel, der die Bewegungen mit 3–6 facher Vergrösserung auf dem Kymographion verzeichnet. An der Achse des Schreibhebels sorgt ein Gegengewicht zu dem Darmstück für Aufhebung der Spannung, sodass das Gewicht des Dickdarmstückes die Bewegungen des Hebels nicht hemmt. Das Kymographion bewegt sich in langsamstem Gang, d.h. in 1 Minute 0.8 cm. Um die Bewegung der beiden Muskulaturen verzeichnen zu können wird das Gewebsstück zur Verzeichnung der Reizung der Längsmuskulatur in die Längsrichtung, der Reizung der Ringmuskulatur in circulärer Richtung suspendiert. Zur Reizung des Nerven diente ein Induktionsstrom. Zur Gewinnung des Induktionsstromes diente der Du Bois-Reymond'sche Schlitten-Induktionsapparat (mit 2–3 Zellenelementen). Die einzelnen Versuche ergeben sich aus der nachstehenden Tabelle.

Tabelle II.

Versuchstier. No.	Körpergewicht (kg.) u. Datum.	Reiz.		Latenzzeit. Sek.	Längsmuskel.		Ringmuskel.	
		Stärke. (R.A.) cm.	Dauer. Sek.		Kontraktion.	Erschlaffung.	Kontraktion.	Erschlaffung.
Hund 1.	24 8/7 1920	5	40	5	+	–		
Hund 2.	7 8/7	5	30	6	+	–		
Hund 3.	15 9/7	0	60		–	–		
Hund 4.	16 13/7	0	45	10	+	–		
Hund 5.	20 14/7	5	45	8	+	–		
Hund 6.	10 15/7	5	25	3	+	–		
Hund 7.	10 16/7	0	50	12	+	–		
Hund 8.	8 17/7	0	70		–[1]	–	–[1]	–

Hund 9.	6 17.7	0	80		$-_2$	–	$-_1$	–
Hund 10.	5 19.7	0	90		$-_2$	–	$-_1$	–
Hund 11.	7 23.7	10	35	10	$+_1$	–	$-_2$	–
Hund 12.	5 26.7	0	40		$-_2$	–	$-_1$	–
Hund 13.	6 27.7	5	20	3	$+_1$	–	$-_2$	–
Hund 14.	8 29.7	5	35	5	$+_1$	–	$-_2$	–
Hund 15.	6 5.8	10	45	8	$+_1$	–	$-_2$	–
Hund 16.	5 5.8	5	40	5	+	–		
Katze 17.	6.8	10	30	3	+	–	+	–
Katze 18.	7.8	5	50	3	$+_1$	–	$-_2$	–

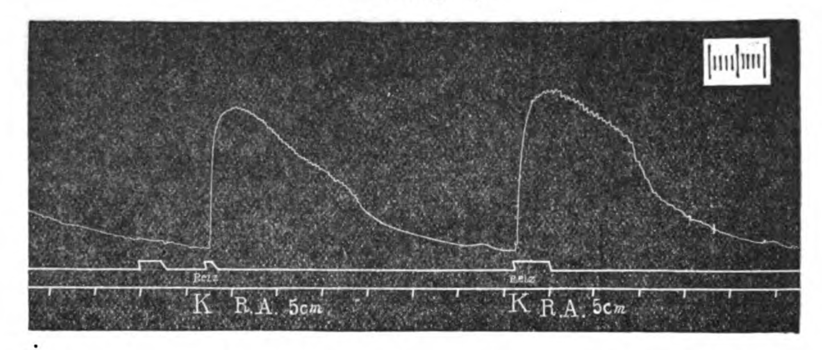
Erklärung der Tabelle: Die durch den elektrischen Reiz hervorgerufene Kontraktion wird mit + bezeichnet, wenn keine Kontraktion —. Die hinzugefügten Zahlen geben die Reihenfolge des Versuches an.

Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass mit Ausnahme der Fälle 8, 9, 10, 12, also bei allen Fällen, in denen die Längsrichtungssuspensionsversuche zuerst ausgeführt wurden, eine Kontraktion des Längsmuskels statthatte. Die negativen Resultate sind hier darauf zurückzuführen, dass das Material schon nicht mehr frisch war, als ca. 1 Stunde nach dem Ringmuskelversuche das Präparat in der Längsrichtung suspensiert wurde. Im übrigen geht aus dem Versuche klar hervor, dass die elektrische Reizung des N. pelvicus eine Kontraktion des Längsmuskels auslöst. In der nachstehenden Kurve ist die Kontraktionskurve des Längsmuskels am Colon descendens hervorgerufen durch elektrische Reizung des N. pelvicus bei Hund N. 1. (Tabelle 2) dargestellt.

Nach dieser Methode wird also bei der Ringmuskulatur keine Kontraktion ausgelöst. Dass das nicht richtig ist, habe ich bei den w.u. zu behandelnden Versuchen am Dickdarm in situ erfahren. Diese Methode ist für Versuche an der Ringmuskulatur

ungeeignet, weil die Fasern des N. pelvicus zwischen der Längs- und Ringmuskulatur dichotomisch verästelt sind und es daher möglich ist, dass bei der Herausnahme des Dickdarmstücks diese dichotomisch zur zirkulären Muskulatur verästelten Fasern in der zirkulären Richtung durchgeschnitten werden.

Abbildung 7.



Es geht aus diesem Versuche indessen mit Sicherheit hervor, dass die von mir beim Hunde entdeckte Bahn des N. pelvicus zum Colon descendens eine motorisch-befördernde Funktion besitzt.

Unter Anwendung derselben Versuchsmethode habe ich weiter Reizversuche an den sympathischen Fasern zweier Hunde vorgenommen. Dazu wird das Dickdarmstück an der Eintrittspforte des Plexus mesentericus inferior zum Dickdarm wie in dem obigen Falle dargestellt, herausgeschnitten. Aus diesen Versuchen ergab sich, dass die Reizung der sympathischen Fasern auf die Bewegungen der beiden Muskulaturen des Colon descendens beim Hunde hemmend wirkt und bei der Ringmuskulatur insbesondere in ihrer rhytmischen Kontraktion hemmend beeinflusst wird. Diese Resultate stimmen mit denen der nächsten Versuche gut überein, weshalb ich mir ein näheres Eingehen auf sie für den nächsten Abschnitt vorbehalten habe.

b) Versuche an dem in situ belassenen Dickdarm.

Um nun die bezüglich der mangelnden Reaktion des Ringmuskels immer noch nicht gänzlich gelöste Frage der motorisch befördernden Funktion des N. pelvicus weiter zu bearbeiten, weiterhin um die Funktion des Plexus mesentericus inferior et

hypogastricus auf den Dickdarm aufzuklären, habe ich auch Versuche an dem in situ belassenen Dickdarm des Hundes durchgeführt. Bei Herausnahme des überlebenden Darmstückes werden die Bedingungen, die im lebenden Körper gegeben sind, mehr oder weniger verändert. Diese Veränderungen sind bei den in situ durchgeführten Versuchen nicht in demselben Maasse zu befürchten. Bei Erforschung der Innervationsverhältnisse der einzelnen Muskelschichten dagegen ist die erstere Methode vorteilhafter. Man wird daher mit Vorteil durch Vergleich der Ergebnisse beider Methoden arbeiten.

Versuchsmethode: Die Versuchstiere (5 Hunde und 2 Affen) werden unter Aethernarkose in der Mittellinie vom Nabel bis zur Symphyse laparotomiert. Der N. pelvicus, Plexus mesentericus inferior oder Plexus hypogastrious werden sorgfältig präpariert, am Centralende abgeschnitten und das periphere Ende auf die Elektrode gelegt, wobei die Elektrode von der Umgebung durch Gummimembran ausgeschaltet wird. An dem durch die Laparotomie geschaffenen Wundrande wird die mit erwärmter Ringerlösung befeuchtete Gaze wallartig aufgeschichtet und die Wunde umgerungen, dadurch lässt sich der in der Luft blossgelegte Colon descendens und die auf der Elektrode angelegte Nervenfaser mit erwärmtem Dampf von Ringerlösung sättigen, womit man die freigelegten Organe ständig warm und feucht hält. Der Colon descendens wird mit dem Schreibhebel verbunden, wobei ich verschiedene Methoden dieser Verbindung ausprobierte durch die ich wenigstens endlich eine fand die Beeinflussung des Längsmuskels richtig zu registrieren; die Beeinflussung der Ringmuskulatur ist graphisch nicht zu registrieren. Da die graphische Registrierung der Wirkung auf beide Muskulaturen nicht gelingt, so habe ich mich damit begnügt diesen Mangel durch genaue makroskopische Beobachtung zu ersetzen. Bei Reizung der Nerven ist Kontraktion und Erschlaffung des Colon descendens mit blossem Auge genügend deutlich zu beobachten. Bei der Kontraktion des Längsmuskels wird der Colon descendens nach der Analrichtung hin der Länge nach kontrahiert, bei der Kontraktion der Ringmuskulatur dagegen wird der Umfang des Colon descendens durch Kontraktion verringert. Bei Erschlaffung beobachtet man das gerade entgegengesetzte Bild. Die Längsmuskulatur verlängert sich dann der Länge des Colon nach oralwärts, dagegen die

Ringmuskulatur bei Erschlaffung sich in der zirkulären Richtung erweitert, d. h. der Colon descendens nimmt an Umfang zu. Nach Einstellen der elektrischen Reizung kehrt der Colon descendens in den vorigen Zustand zurück. Da man diese Reizungserscheinungen durch wiederholte Reizung immer wieder erzeugen kann, so ist es durchaus unnötig die sehr schwierige und zweifelhafte graphische Methode in diesem Falle zu benützen, da man die Beobachtungen mit blossem Auge in erwünschter Schärfe durchführen kann. Zur Reizung diente der schon w.o. erwähnte Apparat. Die Ergebnisse der einzelnen Versuche sind in der Tabelle 3 übersichtlich zusammengestellt.

Tabelle III.

K.: Kontraktion.
E.: Erschlaffung.

Versuchstier u. No.	Körpergewicht (Kg.) u. Datum.	Gereizte Nerven	Reiz.		Colon descendens et sigmoideum.			
			Stärke (R.A.) Cm.	Dauer Sek.	Längsmuskel		Ringmuskel	
					K.	E.	K.	E.
Hund	5	N. pelvicus	5	50	+	–	+	–
1.	8/8 1920	Plexus mesentericus inferior	5	50	–	+	–	+
Hund	4	N. Pelvicus	10	60	+	–	+	–
2.	9/8	Plexus mesentericus inferior	10	60	–	+	–	+
Hund	6	N. Pelvicus	5	40	+	–	+	–
3.	10/8	Plexus mesentericus inferior	5	40	–	+	–	+
Hund	4	N. Pelvicus	5	50	+	–	+	–
4.	11/8	Plexus hypogastricus	5	50	Keinerlei Einfluss			
Hund	5	N. Pelvicus	5	60	+	–	+	–
5.	12/8	Plexus hypogastricus	5	60	Keinerlei Einfluss			

Affe	5	R. visceralis n. sakralis	5	35	+	−	+	−
		R. colicus Pl. sakralis	5	35	+	−	+	−
6	23/9	Pl. mesentericus inferior	5	35	−	+	−	+
		Plexus hypogastricus	5	35	Keinerlei Einfluss			
Affe	3	R. visceralis n. sakralis	5	40	+	−	+	−
		R. colicus Pl. sakralis	5	40	+	−	+	−
7	12/10	Plexus mesenfericus inferior	5	40	−	+	−	+
		Plexus hypogastricus	5	40	Keinerlei Einfluss			

Die Ergebnisse dieser Versuche sind kurz gefasst die folgenden :

Reizung des N. pelvicus löst Kontraktion der Längs- und Ringmuskulatur des Colon descendens aus, dagegen wirkt Reizung des Plexus mesentericus inferior auf die Bewegungen beider Muskulaturen hemmend. Die Reizung des Plexus hypogastricus hat keinerlei Einfluss auf den Colon descendens et sigmoideum, sondern beeinflusst den unteren Teil des Rektums und der Blase. Beim Affen löst Reizung des Ramus visceralis n. sakralis Kontraktion beider Muskulaturen des Colon descendens et sigmoideum aus, bei Reizung der sog. Verbindungsfaser zwischen Plexus mesentericus inferior und Plexus hämorrhoidalis medius wird ganz derselbe Erfolg wie bei Reizung des Ramus visceralis n. sakralis erhalten, dagegen ruft die Reizung des Plexus mesentericus inferior et hypogastricus die ganz entgegengesetzte Wirkung auf den Colon descendens et sigmoideum hervor. Daraus geht hervor, dass die sog. Verbindungsfaser zwischen Plexus mesentericus inferior und Plexus hämorhoidalis medius die Fortsetzung des Ramus visceralis n. Sakralis (N. pelvicus, Sakralautonom) sein muss, d.h. es laufen die Fasern des Sakralautonoms ohne Zusammenhang mit dem Plexus hypogastricus erst in den Ramus visceralis n. sakralis, gelangen dann zu dem Plexus hämorrhoidalis,

und laufen eine Strecke weit als sog. Verdindungsfaser zwischen dem Plexus mesentericus inferior und Plexus hämorrhoidalis medius.

Es gelang mir somit also durch die Reizversuche die Bahn des Sakralautonoms in ihrem Verlaufe zum Dickdarm, die ich vorher durch vergleichend-anatomische Versuche festgestellt hatte, nachzuweisen. Da hiermit bewiesen ist, dass die sog. Verbindungsfaser für den Colon descendens et sigmoideum eine motorisch befördernde Funktion besitzt, ist sie nicht mehr als Verbindungsfaser, sondern als Bahn des Verlaufs des Sakralautonoms zum Dickdarm aufzufassen und daher bezeichnete ich sie als „Ramus colicus plexus sakralis."

b) Beziehungen zwischen dem Sakralautonom und dem Ganglion paracolicum.

Um das Verhältnis zwischen dem Sakralautonom und dem von mir bei den histologischen Untersuchungen nachgewiesenen „Ganglion paracolicum" zu erforschen, bediente ich mich der von Langley mitgeteilten Tatsache, dass die sympathischen Ganglienzellen oder ihre Verbindungsstellen mit den Spinalnerven durch Nikotin gelähmt werden können.

Versuchsmethode: Die Versuchstiere (5 Hunde) werden in der Aethernarkose vom Nabel bis zur Symphyse laparotomiert. Der N. pelvicus wird von den Sakralnerven bis zu seiner Eingangspforte am Colon descendens sorgfältig präpariert und dann am Centralende durchschnitten. Das periphere Ende des N. pelvicus wird am Zentralteile des Ganglion paracolicum auf eine Elektrode gelegt und der periphere Teil des nämlichen Ganglion auf eine andere Elektrode. Dann werden diese beiden Elektroden mit der Pohl'schen Wippe verbunden, wodurch die prae- und postganglionären Fasern nach Belieben gereizt werden können. Im übrigen wurde wie bei dem vorhergehenden Versuche verfahren.

Der Ganglion paracolicum wird mit 1 %iger Nikotinlösung bepinselt, alsdann werden die prae- und postganglionären Fasern nebeneinander gereizt. Die am Colon descendens dadurch hervorgerufenen Veränderungen werden einerseits graphisch dargestellt,

andererseits mit dem blossen Auge genau beobachtet. Die Einzelheiten dieser Versuche sind in der folgenden Tabelle eingetragen:

Tabelle IV.

No. Köpergewicht der Versuchshunde (Kg.) u. Datum	Muskulatur des Colon descendens	Reizung des N. pelvicus vor der Bepinselung mit 1% iger Nicotinlösnng auf Ganglion paracolicum			Reizung des N. pelvicus nach der Bepinselung mit 1% iger Nicotinlösuug aut Ganglion paracolicum		
		Stärke(R.A.) Cm. u. Dauer Sek.	Präganglionäre Faser	Postganglionäre Faser	Stärke(R.A.) Cm. u. Dauer Sek.	Präganglionäre Faser	Postganglionäre Faser
1. 4 15/10 1920	Längsmuskel	5	+ ++	+ ++	5	+	+ ++
	Ringmuskel	30	++	++	40	++	++
2. 5 16/10	Längsmuskel	5	+ ++	+ ++	5	+	+ ++
	Ringmuskel	40	+ ++	+ ++	40	+ ++	+ ++
3. 4 17/10	Längsmuskel	10	+ ++	+ ++	5	—	—
	Ringmuskel	40	±	±	40—50	—	—
4. 4 19/10	Längsmuskel	5	+ ++	+ ++	5	—	+
	Ringmuskel	40	±	±	40	±	±
5. 4 19/10	Längsmuskel	5	+ ++	+ ++	5	+	+ ++
	Ringmuskel	30	++	++	30	++	++

Erklärung der Tabelle 4:

Stärkste Kontraktion +/++ (+ über ++)
Starke Kontraktion ++
Schwache Kontraktion. +
Durch Reizung hervorgerufene Kontraktion, bei der nach Einstellen des. Reizes der vorherige Zustand nicht mehr wiederhergestellt wird. ±

Die Tatsache, dass der Versuch an Hund No. 3 missglückte, ist vielleicht darauf zurückzuführen, dass die Dosierung der

Nikotin-Lösung zu stark war und dadurch eine allgemeine Nikotinwirkung hervorgerufen wurde. Aus allen anderen Versuchen ergaben sich positive Resultate. Die Kontraktion der Längsmuskulatur bei Reizung der praeganglionären Fasern wird durch Bepinselung des Ganglion paracolicum mit Nikotinlösung bedeutend herabgesetzt. Durch weitere Erhöhung der Nikotindosis wird die Kontraktion zwar noch weiter herabgesetzt, erlischt indessen nicht vollständig.

Die Kontraktion der Ringmuskulatur wurde in 3 Fällen durch Bepinselung mit Nikotinlösung garnicht beeinflusst. In allen Fällen wurde bei Reizung der postganglionären Fasern vor wie nach der Bepinselung mit Nikotin die Kontraktion der beiden Muskulaturen bewirkt. Aus diesen Tatsachen geht hervor, dass die praeganglionären Fasern der zum Dickdarm laufenden sakralautonomen Nerven teils in den Ganglienzellen des Ganglion paracolicum enden, teils aber unabhängig von ihnen den Ganglion paracolicum durchlaufen. Da die Bewegung der Längsmuskulatur am stärksten durch die Bepinselung des Ganglion paracolicum beeinflusst wird, so liegt der Schluss nahe, dass die postganglionären Fasern des Ganglion paracolicum in der Hauptsache den Längsmuskel innervieren. Da andererseits der Ringmuskel durch die Nikotinbepinselung garnicht in seinen Kontraktionen gestört wird, so ist anzunehmen, dass die den Ganglion paracolicum ohne Unterbrechung durchlaufenden Fasern hauptsächlich den Ringmuskel innervieren, diese Fasern müssen z.T. aber auch zum Längsmuskel gehen, da dieser durch die Nikotin-Bepinselung zwar bedeutend, aber nicht gänzlich in seinen Kontraktionen behindert wird.

Aus einem Vergleich mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchungen ergibt sich, dass die unabhängig von den Zellen des Ganglion paracolicum durch den letzteren durchgehenden Fasern sich mit den Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus verbinden müssen, weil das Neuron dieses Nervensystems fast bestimmt ist und die postganglionäern Fasern des **Auerbach**'sche Plexus den Ring-und Längsmuskel versorgen. (Vgl. a. Fig. 4b)

c) Ueber den Einfluss verschiedener Medikamente auf die Dickdarmwand.

Die Verhältnisse zwischen den extramuralen und intramuralen Fasern am Darme waren bisher noch nicht ganz klargestellt, daher konnte ich in meinen Versuchen einige Beiträge zur Lösung einiger bisher ungeklärter Fragen liefern. Damit sind indessen noch nicht alle Fragen restlos gelöst. Es warten gerade auf diesem Gebiete noch eine ganze Anzahl Fragen ihrer Lösung von denen ich einige in den folgenden 2 Versuchen behandeln will.

a) Versuche bei intakten extramuralen Fasern.

Einige Versuche mit verschieden Medikamenten, deren Einfluss auf die Darmwand zunächst einer Untersuchung unterworfen werden sollen, mögen für die folgenden Versuche zugleich als Kontrolle dienen. Versuchsmethode: Als Versuchsmaterial standen mir 2 Operationsfälle am Menschen zur Verfügung, bei denen gelegentlich der Operation das überlebende Darmstück aus dem resezierten S. romanum (Karzinom am S. romanum) herausgenommen wurde. Weiterhin führte ich an 10 Hunden, ebenfalls durch Herausschneiden der überlebenden Darmstücke physiologische Reizversuche aus. (S.a. Bemerkungen zur Operationstechnik.)

Apparatur und Durchführung der Versuche waren fast die gleichen wie bei den w. o. beschriebenen Reizversuchen. Zum Einlegen des überlebenden Materials diente das 10 ccm fassende Itagaki'sche Glasrohr, in dem man die Ringerlösung jeder Zeit nach Belieben mit der die Medikamente enthaltenden Ringerlösung wechseln kann. Das eine Ende des herausgeschnittenen überlebenden Dickdarmstückes wir an dem Gummipfropf des Itagaki'schen Rohrs fixiert, das andere Ende durch Faden dem Schreibhebel verbunden und so registriert. Als Medikamente verwendete ich 0.1 %iges Pilocarpinum hydrochloricum, 0.1 %iges Atropinum sulfuricum, 0.1 %iges Physostigminum salicylicum, Adrenalinum hydrochloricum (1 : 1000 ccm) und 1 %ige Bariumchloridlösung. Um die Medikamente auf das Darmstück einwirken zu lassen tauschte ich die im Itagaki'schen Glasrohr enthaltene erwärmte Ringerlösung gegen ebenfalls erwärmte einige Tropfen des betreffenden Medikaments enthaltende Ringerlösung aus. Bei Adrenalin, das sich in der Ringerlösung sehr bald verändert wurde der Versuch besonders beschleunigt ausgeführt. Einzelheiten der einzelnen Versuche sind in der Tabelle angeben.

Tabelle V.

Versuchsmaterial u. Datum.	Muskulatur des Dickdarmes	5–10 gtt. 0.1% Pilocarpinlsg + 10 ccm. Ringer-Lsg.		5–10 gtt. 0.1% Atropinlsg. + 10 ccm. Ringer-Lsg.		1–2 gtt. Adrenalinlsg (1 ; 1000)		5–10 gtt Physostigminlsg. + 10 ccm. Ringer-Lsg.		5 gtt. Bariumchloridlsg + 10 ccm Ringer-Lsg.	
		K	E	K	E	K	E	K	E	K	E
Colon descendens a Menschen 12/7 1920	L	+	−	−	+	−	+	+	−	+	−
	R	+	−	−	+	−	+	+	−	+	−
Sromanum am Menschen 5/8	L	+	−	−	+	−	+	+	−	+	−
	R	+	−	−	+	−	+	−	−	+	−
No. 4. Hund 13/7	L	+	−			−	+	+	−	+	−
	R										
No. 7. Hund 16/7	L	+	−	−	+			+	−		
	R	+	−	−	+			+	−		
No. 8. Hund 17/7	L	+	−	−	+			+	−		
	R	+	−	−	+			+	−		
No. 9. Hund 17/7	L	+	−			−	+				
	R	+	−			−	+				
No. 10. Hund 19/7	L	+	−	−	+			+	−		
	R	+	−	−	+			+	−		
No. 11. Hund 23/7	L	+	−			−	+				
	R	+	−			−	+				
No. 12. Hund 26/7	L	+	−	−	−	−	−	−	−	+	−
	R	−	−	−	−	−	−	−	−	+	−
No. 13. Hund 27/7	L	+	−	−	+						
	R	+	−	−	+						
No. 14. Hund 29/7	L	+	−			−	+				
	R	+	−			−	+				
No. 15. Hund 5/8	L	+	−	−	+	−	+				
	R	+	−	−	+	−	+				

Erklärung zu Tabelle 5: K = Kontraktion. E = Erschlafung. L = Längsmuskel R = Ringmuskel.

Die Ergebnisse der Versuche sind kurz gefasst die folgenden:

Pilocarpinum hydrochloricum und Physogstigminum salicylicum in Lösungen von 1:20 000 oder 1:40 000 rufen Kontraktionen der beiden Muskulaturen des Colon descendens hervor. Atropinum sulfuricum dagegen in Lösungen von 1:20 000 oder 1:40 000 löst Hemmung der Bewegungen der beiden Muskulaturen des Colon descendens aus. Adrenalinum hydrochloricum 1:50 000 hemmt ebenfalls die Bewegungen der beiden Muskulaturen. Bei Hund No 7 wurden die rhytmischen Kontraktionen und der Tonus der Längsmuskulatur durch eine bestimmte Dosis Atropin gehemmt und konnte durch Reizung des N. pelvicus an der Eintrittspforte zum Dickdarm keine Kontraktion mehr ausgelöst werden. Durch Behandlung mit einer bestimmten Menge Pilocarpin wurde darauf jedoch die Fähigkeit zu rhytmischen Bewegungen als Reaktion auf elektrische Reize wiedergewonnen. Daraus geht hervor, dass Atropin in bestimmter Dosierung die Endigung des Sakralautonoms lähmt, dass dagegen Pilocarpin die entgegengesetzte Wirkung hat, die Wirkung des Atropins aufzuheben imstande ist. Weiter geht aus den Versuchen hervor, dass die rhytmische Kontraktion der Dickdarmmuskulatur vom **Auerbach**'schen Plexus aus hervorgerufen wird.

b) Versuche an degenerierten extramuralen Fasern.

Auch in diesen Versuchen sollte der Einfluss von Medikamenten auf die Dickdarmwand und zwar nach Durchschneidung und völliger Degenerierung der extramuralen Fasern herbeigeführt werden. Aus den Ergebnissen dieser Versuche versprach ich mir einen Einblick in das Verhältnis zwischen den extramuralen Fasern und dem Enteralsystem.

Versuchsmethode: Die Versuchstiere (6 Hunde) wurden in der Aethernarkose in der Mittellinie vom Nabel bis zur Symphyse laparotomiert. Der Nervus pelvicus und Plexus mesentericus inf wurden entweder gleichzeitig oder nacheinander durchschnitten, wobei keine Nervenfasern undurchschnitten blieben. Die Bauch wunde wurde alsdann wieder vollständig geschlossen und nach 5–21 Tagen Relaparotomie vorgenommen, und von nun an wieder wie w.o. ausführlich dargestellt in Operation, Versuchs-

durchführung, usw. verfahren. Die Einzelheiten gehen aus den beigegebenen graphischen Darstellungen und der Tabelle 6 hervor.

Tabelle VI.

K = Kontraktion. E = Erschlaffung. L = Längsmuskel. R = Ringmuskel.

No. Körpergewicht (kg.) der Versuchshunde u. Datum.	Durchgeschnittene Nerven.	Tage nach der Durchschneidung der Nerven.	Muskulatur des Colon descens.	5-10 gtt. 0.1% Pilocarpin Lsg. + 10 ccm Ringer-Lsg.		5-10 gtt. 0.1% Atropinlsg. + 10 ccm Ringer-Lsg.		1-2 gtt Adrenalin-Lsg. (1 : 1000)		5-10 gtt. 0.1% Physostigmin Lsg. + 10 ccm Ringer-Lsg.	
				K	E	K	E	K	E	K	E
1. 10 29/7 1920	Die beiden Nn. Pelvici.	6	L	+	–	–	+				
			R	+	–	–	+				
2. 20 11/10	Die beiden Nn. Pelvici.	5	L	+	–	–	+				
			R	+	–	–	+				
3. 10 25/10	Die beiden Nn. Pelvici.	14	L	+	–	–	+				
			R	+	–	–	+				
4. 7 2/11	Die beiden Nn. Pelvici.	21	L	+	–	–	+	–	+	+	–
			R	+	–	–	+			+	–
5. 5 5/11	Die beiden Nn. Pelvici + Pl. mesentericus inferior	19	L	+	–	–	+	–	+	+	–
			R	+	–	–	+	+	–	+	–
6. 10 10/1 1921	Die beiden Nn. Pelvici + Pl. mesentericus inferior	10	L	+	–	–	+	–	+	+	–
			R	+	–	–	+	+	–	+	–

Fig 8.

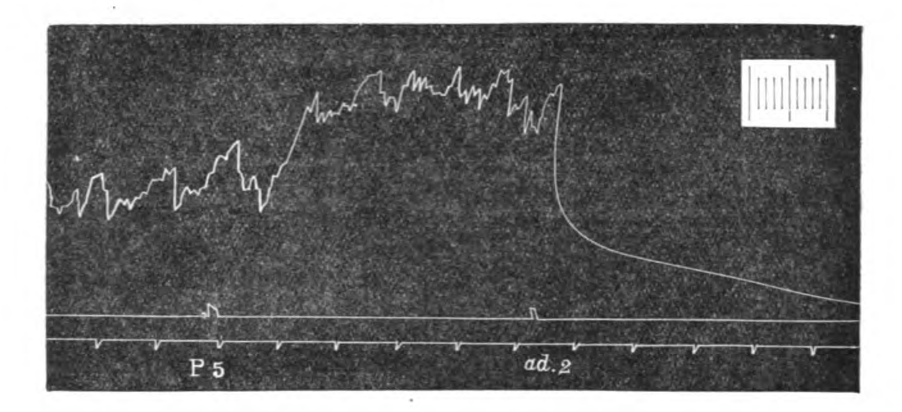
Erklärungen:

a) Hund No. 5. Längsmuskelsuspensionsversuch. Kontraktion durch Pilocarpin, Erschlaffung durch Adrenalin bewirkt.

b) Hund No. 5. Ringmuskelsuspensionsversuch. Kontraktion durch Adrenalin. (1 : 1000 gtt. in 10 ccm Ringerlösung.)

P 5 = 5 gtt 0.1 %ogen Pilocarpinum hydrochloricum in 10 ccm Ringerlösung.
Ad 2 = 2 gtt. (1 : 1000) Adrenalin in 10 ccm Ringerlösung.
R = Auswaschung mit erwärmter Ringerlösung.

(a)



(b)

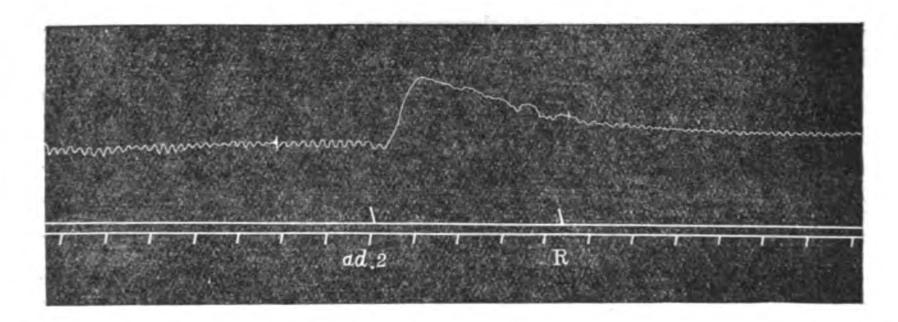


Fig. 9.

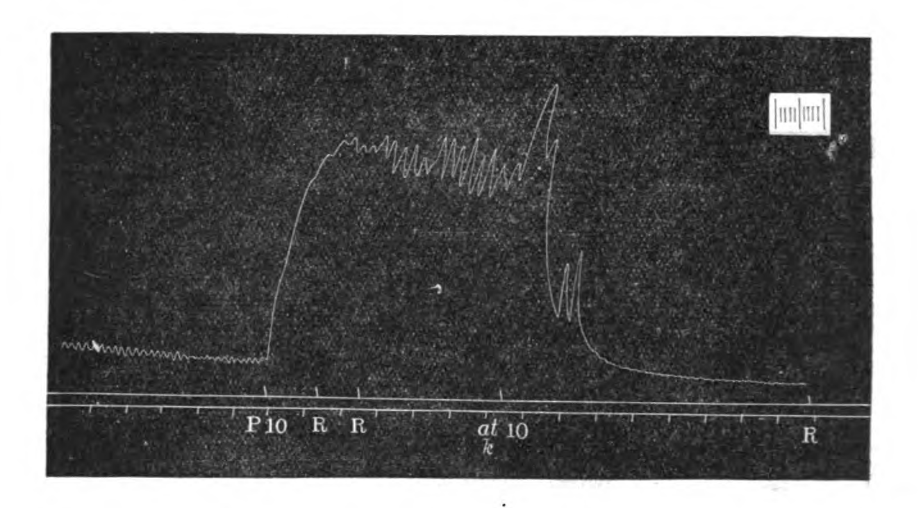
Hund No. 6. Ringmuskelversuch.

Kontraktion durch Pilocarpin, Erschlaffung durch Atropin bewirkt.

P 10 = 10 gtt. 0.1 % igen Pilocarpinum hydrochloricum in 10 ccm erwärmter Ringerlösung.

At 18 = 10 gtt. 0.1 % igen Atropinum sulfuricum in 10 ccm nicht erwärmter Ringerlösung.

R = Auswaschung mit erwärmter Ringerlösung.



Die Ergebnisse dieser Versuche sind kurz gefasst die folgenden :

Für den Längsmuskel ist der Einflnss der genannten Medikamente bei intakten und degenerierten extramuralen Fasern derselbe. Auch für den Ringmnskel ist das der Fall, mit Ausnahme der Wirkung des Adrenalin. Adrenalin, das bei intakten Fasern auf die Bewegung beider Muskulaturen immer hemmend wirkt, hat diese Wirkung bei degenerierten extramuralen Fasern auch auf den Längsmuskel, dagegen es bei dem Ringmuskel eine Kontraktion auslöst. Aus meinen histologischen Studien schon ging hervor, dass nach vollständiger Degeneration der extramuralen Fasern noch reichlich nicht degenerierte Fasern im Auerbach'schen Plexus zu finden sind, daher keine Degeneration der beiden Muskulaturen eintritt. Diese Tatsachen stimmen mit der über die Wirkung der Medikamente gemachten Beobachtung gut überein. Da Atropin und Pilocarpin auf die Enden der sakralautonomen Nerven wirken, (s.a.w.o.) so müssten diese Medikamente wirkungslos bleiben bei Degeneration der extramuralen Fasern. Da dies indessen nicht der Fall ist und auch bei Degeneration noch eine Wirkung erzielt wurde, so ist das ein Beweis für die bereits w.o. festgestellte Tatsache, dass es im **Auerbach**'schen Plexus noch nicht degenerierte Fasern gibt. Weiterhin konnte ich feststellen, dass es in diesem System Fasern gibt, die durch

Pilocarpin und Adrenalin erregt und durch Atropin gelähmt werden. Diese Fasern müssen ihrer Funktion nach zu schliessen die postganglionären Fasern des Sympathicus und Sakralautonoms sein. Es verlaufen daher zweifellos die Fasern des autonomen Systems, die sich zur Dickdarmwand ziehen, nicht direkt zu den beiden Muskulaturen, sondern enden erst nach Passieren der Ganglienzellen des Enteralsystems in den Muskelschichten. Auch durch die Wirkung der Medikamente konnte also hier nachgewiesen werden, dass die Ganglienzellen des Enteralsystems nach Degeneration der extramuralen Fasern als automatisches und trophisches Zentrum wirken können.

Nun ist noch der Ergebnisse des Adrenalin-Versuches zu gedenken. Für den Längsmuskel wirkte Adrenalin in beiden Versuchen (bei intakten und degenerierten extramuralen Fasern) immer auf die Bewegung hemmend, auf den Ringmuskel indessen wirkte Adrenalin bei dem Versuche mit intakten extramuralen Fasern hemmend und bei dem Versuche mit degenerierten extramuralen Fasern rief es eine Kontraktion hervor. Diese Beobachtung ist sehr interessant und nicht unerklärlich. Aus der stets gleichbleibenden Wirkung des Adrenalin auf den Längsmuskel ist ersichtlich, dass in dem Längsmuskel auch nach der Degeneration der extramuralen Fasern noch nichtdegenerierte Fasern vorhanden sind und wir haben gesehen, dass diese Fasern zum Muskel durch Vermittelung der Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus gelangen. Aus den histologischen Versuchen ging nun hervor, dass der Ringmuskel durch vollständige Degeneration der extramuralen Fasern nicht atrophiert und degeneriert, sondern noch lange Zeit hypertrophiert, daraus ergibt sich, dass die motorischen Fasern des Ringmuskels als postganglionäre Fasern aus den Ganglienzellen die mit sympathischen Fasern verbunden sind, vorhanden sind. Nun ist die Frage, warum denn nur die hemmenden Fasern degenerieren sollten, die motorischen dagegen nicht. Darauf ist zu antworten, dass in den Ringmuskel verlaufende postganglionäre hemmende Fasern, welche aus den Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus hervorgehen, nicht vorhanden sind.

Weiterhin entstehen die Fragen:

1) Ist es möglich, dass der Ringmuskel des Colon descendens

von dem Sympathicus motorisch innerviert wird?

2) Warum wird bei intakten extramuralen Fasern durch Reizung des Sympathicus keine Kontraktion hervorgerufen?

ad 1) Aus der Tatsache, dass die Sphinktern (Pylorus, Bauhinn'sche Klappen und Anus) eine Reizung des Sympathicus mit Kontraktion beantworten, ist bei deren anatomischer Verwandschaft mit dem Ringmuskel leicht anzunehmen, dass u. U. auch bei dem letzteren Reizung des Sympathicus Kontraktion hervorruft, also eine motorische Innervation durch den Sympathicus annehmbar ist.

ad 2) Diese Frage ist vielleicht damit zu beantworten, dass der Ringmuskel des Colon descendens durch den Sympathicus gleichzeitig hemmend und motorisch innerviert ist, dagegen die Sphynktern von dem Sympathicus nur motorisch innerviert werden.

5. Zusammenfassung.

1. Je nach der Rasse des Hundes zeigt der N. pelvicus zum Dickdarm laufend, zwei verschiedene Typen der Verlaufsbahn. (a) **Bei der japanischen Rasse mit kurzer aufrechtstehender Ohrmuschel geht der N. pelvicus aus dem ersten und zweiten Sakralnerven hervor und teilt sich in der Nähe des Plexus hämorrhoidalis medius in zwei Aeste, von denen der eine sich zur lateralen Fläche des untersten Abschnittes des Colon descendens hinzieht, wo er einen Nervenplexus bildend, sich im ganzen Colon descendens verbreitet, während der andere direkt an die Blase gelangt.** (b) Bei der europäischen Rasse mit langer, herabhängender Ohrmuschel **teilt sich der N. pelvicus von Anfang an in zwei Aeste. Der Ast, der aus dem ersten und zweiten Sakralnerven ausgeht, gelangt hauptsächlich an die Blase, während der andere, welcher aus dem zweiten und dritten Sakral-Nerven ausgeht, sich nach der lateralen Fläche des untersten Abschnittes des Colon descendens hinzieht, wo er einen Nervenplexus bildend, unter Begleitung eines kleinen Gefässes in die Darmwand hineindringt und sich im ganzen Colon descendens verbreitet. Die Eintrittspforte des N. pelvicus zum Colon descendens befindet sich bei beiden**

Typen nicht an der Mesenterialseite, sondern dringt direkt von der seitlichen Wand des Darmrohrs ein.

2. Die Nn. pelvici bilden beim Hunde an den beiden lateralen Flächen des untersten Abschnittes des Colon descendens entweder dicht an der Serosa anliegend oder etwas entfernt von ihr, einen mit reichlich vielen Ganglienzellen versehenen Nervenplexus, den ich mit dem Namen „Plexus paracolicus" bezeichnete. Diese Ganglienzellen sind anatomisch von Grund aus von dem Ganglion pelvicum verschieden und bezeichnete ich sie als Ganglion paracolicum.

3. Aus den physiologischen Versuchen ging hervor, dass die von mir beim Hunde entdeckte Bahn des N. pelvicus zum Colon descendens eine motorisch befördernde Funktion besitzt und daraus ergibt sich, dass die ganzen Fasern der sakralautonomen Nerven zum Dickdarm diese Bahn verlaufen müssen.

4. Der Plexus mesentericus inferior et hypogastricus sendet die hemmenden Fasern zum Dickdarm u. zw. gibt der erstere seine Fasern dem Colon descendens und der letztere dem Rektum ab.

5. Die Eintrittspforte des N. pelvicus zur Dickdarmwand bietet bei der Katze ein den eben beim Hunde beschriebenen Verhältnissen fast analoges anatomisches Bild dar, während sie beim Kaninchen schwer zu eruieren ist.

6. Die anatomischen Verhältnisse der Nervenverteilung an der unteren Partie des Dickdarmes beim Affen sind dieselben wie beim Menschen. Die sympatischen Nerven verlaufen durch den Plexus mesentericus inferior et hypogastricus; die Reizung der Fasern der ersteren bewirkt die Hemmung des Colon descendens et sigmoideum und die der letzteren übt keinerlei Einfluss auf den Colon descendens et sigmoidens aus; sie gelangen auf geradem Wege zu Blase, Uterus und Rektum.

Die sakralautonomen Fasern stellen sich als motorisch-befördernde Nerven des Dickdarmes dar. Diese Fasern verlaufen erst im Ramus visceralis n. sakralis und gelangen zu dem Plexus haemorrhoidalis medius, dann verlaufen sie eine Strecke weit als sog. Verbindungsfaser zwischen

Plexus mesentericus inferior und Plexus haemorrhoidalis medius und gelangen schliesslich an den Colon descendens et sigmoideum. Diese Verbindungsfaser bezeichnete ich als „Ramus colicus Plexus sacralis.“

7. Der Verlauf der sakralautonomen Nerven des Dickdarms beim Menschen wurde einerseits durch vergleichende anatomische Untersuchungen, andererseits durch physiologische Experimente zu Tage gefördert: Diese Nervenfasern gehen aus dem dritten Sakralnerven hervor, verlaufen eine Strecke lang als Ramus visceralis n. sacralis, gehen zum Plexus hämorroidalis medium, dann zum Ramus colicus Plexus. sacralis über und schliesslich gelangen sie an den Colon descendens et sigmoideum.

8. Die präganglionären Fasern der sakralautonomen Nerven zum Dickdarm enden teils in den Ganglienzellen des Ganglion paracolicum, teils durchlaufen sie unabhängig von den Ganglienzellen den nämlichen Ganglion und enden in den Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus. Während die postganglionären Fasern des Ganglion paracolicum ausschliesslich den Längsmuskel innervieren, versorgen die pastganglionären Fasern der Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus den Ring- und Längsmuskel.

9. Die sympathischen Nerven des Dickdarmes enthalten beim Hunde höchstwahrscheinlich die hemmenden sowie auch die motorischen Fasern. Die postganglionären Fasern des Ganglion mesentericum inferior enden direkt in den beiden Muskeln und bewirken Hemmung derselben. Die Fasern, welche den Ganglion mesentericum inferior ohne Unterbrechung passieren verbinden sich mit den Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus und geben die hemmenden Fasern zum Längsmuskel und u.U. auch die motorischen Fasern zum Ringmuskel.

10. Die Verbindungen zwischen dem **Meissner**'schen Plexus und **Auerbach**'schen Plexus ebensowie die Verbindungen zwischen **Meissner**'schem Plexus und Dickdarmschleimhaut konnte ich durch histologische Untersuchungen genau verfolgen.

11. Die Ganglienzellen des **Auerbach**'schen Plexus können als automatisches zugleich aber auch als trophisches Zentrum fungieren.

12. Die rhytmische Bewegung und der Tonus des Dickdarmes sind dem Einflusse des Zentrums des **Auerbach**'schen Plexus unterworfen, sie werden jedoch auch von den parasympathischen Nerven beeinflusst.

13. Der Auerbach'sche Plexus besteht aus folgenden Elementen:

1. Ganglienzellen, die in der Hauptsache zweierlei Arten von Zellen enthalten.
2. Nervenfasern, die von den Ganglienzellen, welche zwischen der Längs-und Ringmuskelschicht gelegen sind, entspringen.
3. Prae- und postganglionäre Fasern der sakralautonomen Nerven.
4. Prae- und postganglionäre Fasern der sympathischen Nerven.

Am Schlusse dieser Arbeit möchte ich nicht verfehlen den Herren, die mir bei Durchführung meiner Untersuchungen ihre Hilfe leisteten, auch von dieser Stelle aus zu danken.

In erster Linie möcht ich meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Dr. Hayashi Miyake für die Anregung zu dieser überaus dankbaren Aufgabe danken. Herrn Prof. Dr. Makoto Ishihara, Direktor des Physiolog. Instituts unserer Universität, danke ich die Möglichkeit der Durchführung eines Teiles meiner Arbeit im Laboratorium des physiol. Instit. und mancherlei wertvolle Fingerzeige, zu besonderem Danke bin ich weiterhin verpflichtet Herrn Prof. Dr. Seisan Itagaki, der mir stets in liebenswürdigster Weise mit Rat und Hilfe zur Seite gestanden hat.

LITERATUR.

1. Bauer. Archiv f. klin. Mediz. 107. 1921.
2. Bayliss and Starling. Journ. of Physiol. Vol. 24. 1899.
3. Bergmann u. Lenz. Deutsche Med. Wochenschr. 1911. No. 31.
4. Bradley, The dissection of the dog. 1912.
5. Broek, Gegenbaurs Morphol. Jahrb. 1908 Bd. 37 u. 38.
6. Budge, Virchows Archiv XII. 115. 1858.
7. Dsbe. Pflügers Archiv. VI. 306. 1872.
8. Canon. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 30. 1912.
9. Dsbe. Amer. Journ. of Physiol. Vol. 30. 1912
10. Cajal. Studien über Nervenregeneration. 1908.
11. Dogiel. Archiv f. Anat. u. Physiol. Anat. Abt, 1899.
12. Ellenberger u. Baum. Anatomie des Hundes 1891.
13. Elliot and Smith. Journ. of Physiol. Vol. 33. 1905,
14. Exner. Archiv f. d. gesamt. Physiol. XXXIV. 316. 1884.
15. Fellner. Wiener Med. Jahrb 571. 1883.
16, Gaskel. The involuntary nervous system. 1920.
17. Higier. Die vegetative oder viscerale Neurologie. 1912.
18. Howell and Huber. Journ. of Physiol, Vol. 13 1892.
19. Itagaki. Quarterly Journ. of Exper. Physiol. Vol. XI. No. 1.
20. Jackson. Experiment. Pharmakol. 1917,
21. Kimura. Mitt. a. d. Pathol. Inst. d. Kaiserl. Inst. zu Sendai. 1919.
22. Krause. Anatomie des Kaninchens. 1884.
23. Kuntz. The Journ. of Compar. Neurol. and Psychol. Vol. XXIII. 1913.
24. Langley, and Anderson. Journ. of Physiol. 18, 19 and 20. 1895, 96.
25. Langley, Proc, Physiol. Society. Dec 1890.
26. Dsbe. ebenda. Nov. 11. 1906.
27. Langley and Dickinson, Journ. of Physiol 1890. Bd II. S. 265.
28. Landois, Physiol. des Menschen. 1919.
29. Lewandowsky, Praktische Neurologie. 1919.
30. Magnus. I.–V. Mittl. Pflügers Archiv Bd. 102, 103, 108. 1904. 1905.
31. Müller, Dtsch. Arch, f. Klin. Mediz. Bd. 101. 1901.
32. Dsbe. ebenda. Bd. 105. 1912.
33. Dsbe. Arch. f. mikroskop. Anatomie. Bd. XI.
34. Meyer u. Gottlieb. Experimentelle Pharmakologie 1914.
35. Molnar. Dtsch. Med. Wochschr. 1909. S. 1384.
36. Pollack. Die Färbetechnik f. d. Nervensystem. 1905.
37. Pottenger. Symptoms of visceral disease. 1919.
38. Pophal. Ergebn. d. Inneren Med. u. Kinderheilk. Bd. 19. 1921.
39. Ranson. Mer. Journ. Anat. Vol. p. 69.
40. Rauber-Kopsch. Lehrb. d. Anatomie 1920.
41. Schmidt. Klinik der Darmkrankheiten. 1913.
42. Schröder. Histologie und Histopathologie des Nervensystems. 1920.
43. Schwarz, Münch. Med. Wochenschr. S. 1489. 1911.
44. Spalteholz. Handbuch der Anatomie. 1920.
45. Starling. Ergebn. d. Physiol. Bd. I.S. 455. 1902.
46. Testut. Traite d'Anatomie humaine. Sixieme Edition. 1911.

47. Told. Anatom. Atlas. 1913.
48. Tuckett. Journ. of Physiol. 19. 1890.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. a. Japanischer Hund.
b. Europäischer Hund. Sektionsabbildungen des autonomen
Fig. 2. a. Affe. Nervensystems am Colon descendens
b. Mensch. et sigmoideum.

Gmi. Ganglion mesentericum inferior.
Pmi. Plexus mesensericus inferior.
Phy. Plexus hypogastricus.
Gst. Grenzstrang
Pao. Plexus aorticus abdominalis
Phm. Plexus hämorrhoidalis medius.
Ls. Plexus lumbosakralis.
Np. N. pelvicus.
Npb. Aeste des N. pelvicus, die zur Blase führen.
Ppc. Plexus paracolicum et Ganglion paracolicum.
Rvs. Ramus visceralis n. sakralis.
Rcs. Ramus colicus plexus sakralis.
Pu. Plexus pudendus.
Phb. Aeste des Plexus hypogastricus, die zur Blase führen.
Phu. Aeste des Plexus hypogastricus, die zum Uterus führen.
C. Colon descendens.
Sr. Colon sigmoideum.
B. Blase.
U. Uterus.

Fig. 3. a. Ganglion paracolicum. Färbung Cajal'sche I. Methode. Mikrophoto-Zeiss. Objekt. D. Compensationsokular 4.

b. Axencylinder (Nb) der gruppierten Fasern der sakralautonomen Nerven zu beiden Muskulaturen des Colon descendens. Dazwischenliegende Ganglienzellen (G) Färbung: Cajal'sche I. Methode. Mikrophoto-Zeiss. Objektiv C, Kompensationsokular 4.

M. Ringmuskel.
Nm. Sakralautonome Nerven zu den beiden Muskulaturen.
Ng. Sakralautonome Nerven zu den Ganglionzellen des Auerbach'schen Plexus.

c. Die sich ansammelden sympathischen Fasern an den Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus des Colon descendens.

Färbung: Cajal I. Mikrophoto-Zeiss. Objektiv D. Compensationsokular 4.
S. Faserbündel des Sympathicus.
G, Ganglienzellen.
M. Muskelschicht.

d. Die nach der Durchbohrung der Ringmuskelschicht zu den submuköen Geflechten gehenden Nervenfasern.

e. und f. e ist ein Serienschnitt von f.

Die Axenzylinder gehen aus dem Meissnerschen Plexus am Colon descendens und gelangen zur Schleimhaut.

Mp. Meissnerscher Plexus.

G. Ganglienzellen.

S. Submuköse Schicht.

Ns. Nervenfasern.

T. Tunica propria.

Sm. Schleimhaut.

Fig. 4. Schematische Darstellung der Innervationsverhältnisse des Colon descendens et sigmoideum.

1) Schema. Rote Linie = Sympathicus.

Bläuliche Linie = Sakralautonom.

S3 N. sakralis tertius.

Sv R. visceralis n. sakralis.

PH Pl. hämorrhoidalis medius.

Sc R. colicus pl. sakralis.

Mi Pl. mesentericus inferior.

H Pl. hypogastricus.

Cd. Colon descendens.

B Blase.

2) Schema. Sakralautonom.

Punktierte Linie: Hemmende Faser zum Rektum.

Au gezogene Linie. Motorische Faser

Rot: Sympathicus.

Blau: Sakralautonom.

L. Längsmuskelschicht.

R. Ringmuskelschicht.

T. Tunica propria.

S. Schleimhaut.

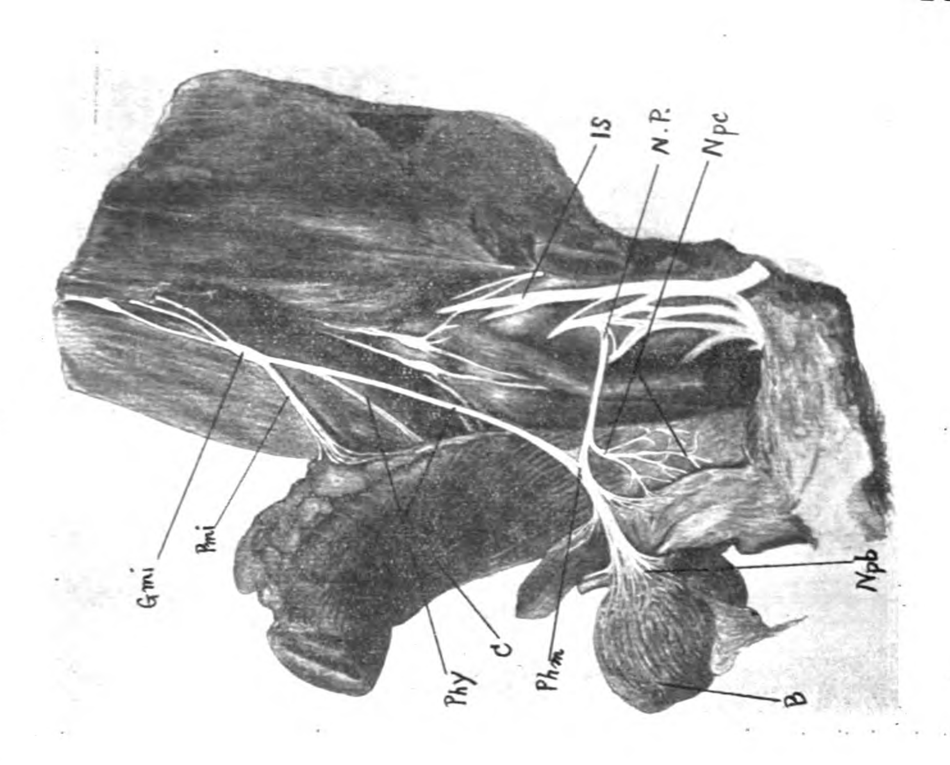
Gp. Ganglion paracolicum.

Gmi. Ganglion mesentericum inferior.

A. Auerbach's Plexus.

M. Meissners Plexus.

Tafel II.



Tafel III.

Fig. 2.

a.

Pmi
Phy
Phy
Gst
LS
Pu
RvS
Sr
ReS
B
Phm

b.

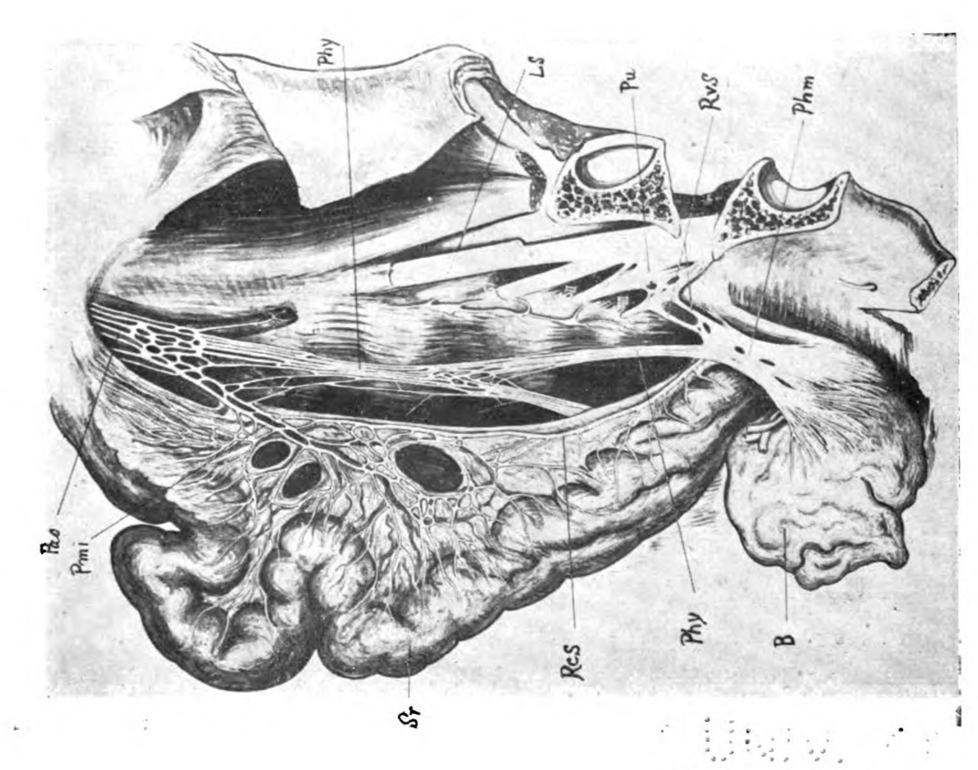


Fig. 3.

a.

b.

c.



Fig. 4. a.

Tafel

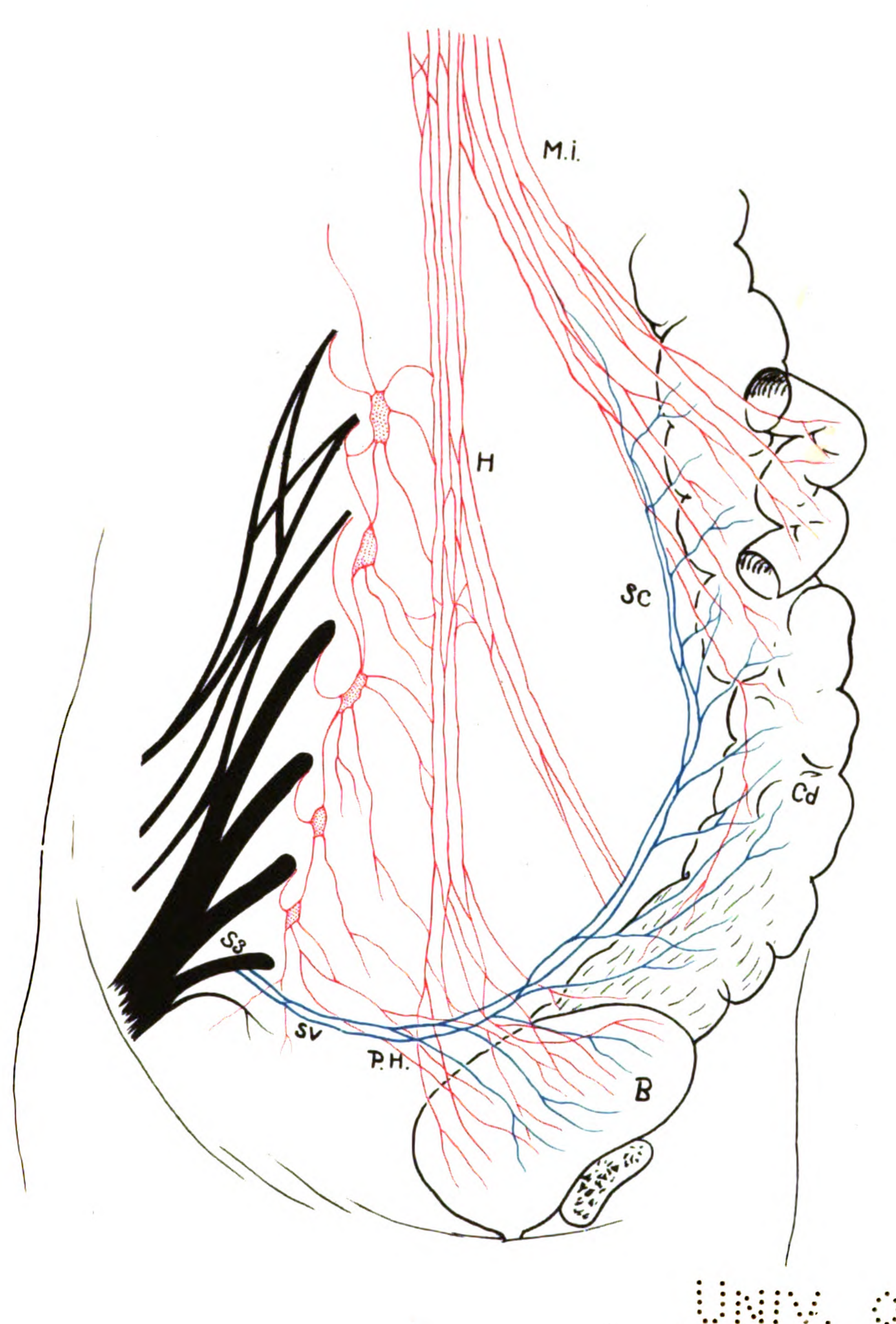
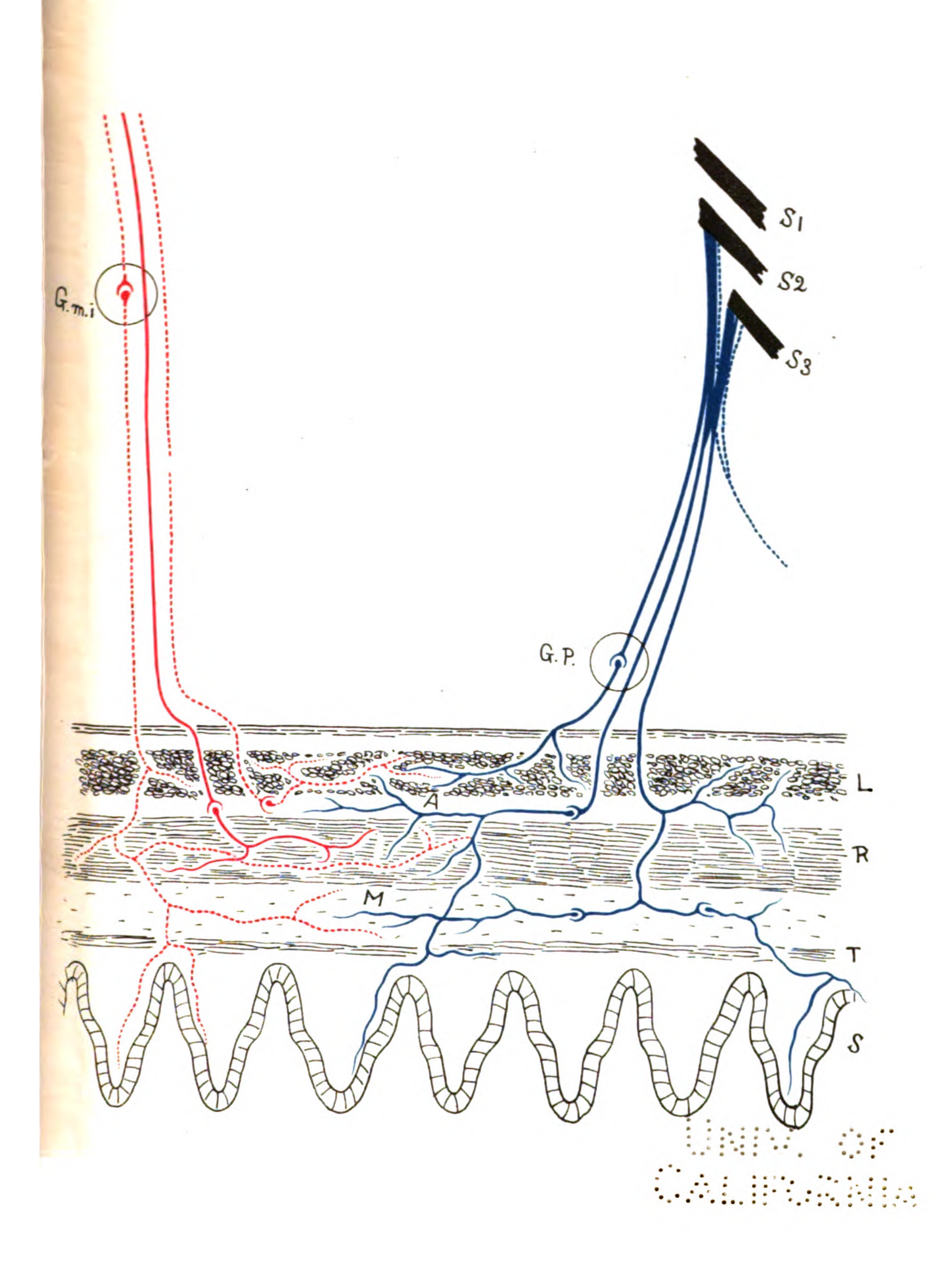


Fig. 4. b.

Tafel V



Aus der 1. Chirurg. Klinik der Kaiserl. *Kyushu*-Universität, *Fukuoka*, *Japan*.
(Direktor: Prof. Dr. Hayashi Miyake.)

Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Pathogenese und das Wesen des Megakolons.

von

Dr. med. **Noboru Ishikawa,**

Assistent der Klinik.

(*Eingegangen am 30. Sept. 1922*)

Inhalt

I. Einleitung.

Hirschsprung hat 8 Fälle der nach ihm benannten Krankheit, welche ohne organische Stenose eine enorme Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes aufweisen, mitgeteilt. In 6 Fällen waren die Beschwerden unmittelbar nach der Geburt eingetreten, in 2 Fällen bestanden sie von der ersten Jugend an. Er behauptet weiterhin, dass die Krankheit „Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes" als angeborene Anomalie anzunehmen ist. Nach ihm wurde die angeborene Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes ohne organische Passagestörungen als Hirschsprung'sche Krankheit von zahlreichen Autoren veröffentlicht und dieselbe Pathogenese besprochen. Jedoch stimmen die Behauptungen der verschiedenen Autoren nicht sämtlich überein, sondern gibt es auch viele Mitteilungen, in welchen Fälle, die von der von Hirschsprung bezeichneten Krankheit gänzlich abweichen, z.B. Megakolon bei Erwachsenen, sowie Megakolon infolge von organischer Stenose, Hirschsprung'sche Krankheit benannt und in ihrer Pathogenese als solche besprochen werden. Zur Erörterung der Pathogenese und des Wesens des Megakolons stösst man bald auf Schwierigkeiten, welche Theorie man annehmen soll, weil die Behauptungen der verschiedenen Autoren nicht allein nicht übereinstimmen, sondern auch zur Feststellung der Pathogenese keine sicheren Beweise gegeben werden, sondern meistens nur eine Vermutung darstellen. Die bisher mitgeteilten Hypothesen hinsichtlich der Pathogenese des Megakolons lauten kurz wie folgt:

1) Angeborene Dilatation und Hypertrophie des Colon resp. angeborene Dilatation des Colon mit sekundärer Hypertrophie desselben. (Hirschsprung, Mya, Genersich, Concetti, Griffith, Kredel, Neugebauer, usw.)

2) Angeborene Länge und Schlingenbildung der Flexura sigmoidea, mit oder ohne sekundäre Knickung, Volvulusbildung bez. Klappenmechanik daselbst. (Baron, Baginsky, Bessel-Hagen, Bittorf, Ibrahim, Mülberger, Neter, Schepelmann, usw.)

3) Abnorm langes Mesenterium und sekundäre Schlängelung der Flexura sigmoidea. (Barth, Gourevitch, Schuckmann, usw.

4) Angeborene Hypo-resp Aplasie der Muskularis des letzten Dickdarmabschnitts und sekundäre Dilatation desselben (Concetti).

5) Schwacher Tonus der Colonmuskulatur infolge einer mangelhaften Innervation des Dickdarmes- „neuropatic dilatation and hypertrophy" nach Hawkins (Lunn, Fitz, Lennander, Bing, Hawkin. usw.)
6) Idiopathische Dilatation und Hypertrophie (Griffith, Hilbert).
7) Spastische Kontraktionen im Bereich des Colon oder des Sphinkter ani (Fenwick, Schreiber, Koeppe).
8) Primäre entzündliche Veränderungen der Dickdarmschleimhaut (Griffith).
9) Angeborene mässige Verengerungen des Dickdarmes (Treves).

Da es mehrere Hypothesen für die Pathogenese der Hirschsprung'schen Krankheit gibt, so schwankt man also, an welche man glauben soll. Besonders neuerdings wurde nicht nur beim Kind, sondern auch beim Erwachsenen das Megakolon, welches die für die Hirschsprung'sche Krankeit charakteristischen pathologischen Veränderungen, die Dilatation und die Hypertrophie des Colon ohne organische Passagestörung aufweist, häufig beobachtet. Kann man das Megakolon bei Erwachsenen als Hirschsprung'sche Krankheit bezeichnen? Es ist unmöglich, dass das Megakolon bei Erwachsenen als Hirschsprungsche Krankheit bezeichnet und die Pathogenese in gleicher Weise erörtert wird, weil die Hirschsprung'sche Krankheit eine angeborene Erkrankung sein muss, dagegen das Megakolon bei Erwachsenen meistens erworben ist.

Megakolon bei Erwachsenen ist eine selten vorkommende Krankheit, doch wurde bei 20 bis 60 jährigen Patienten schon von Favallis, Zenoni, Pennanto, Schuckmann, Hilbert, Link, Perthes, Mehliss, Brandenstein, Karzda, Lachmann und Bode über Megakolon oder Hirschsprung'sche Krankheit berichtet. Die Ansichten der oben genannten Autoren über die Pathogenese des Megakolons bei Erwachsenen sind ziemlich verschieden, u. z. behaupten gewisse Autoren dass es angeboren, dagegen andere dass es erworben sei. Demgemäss ist die Bezeichnung für das Megakolon bei Erwachsenen je nach dem Verfasser ganz verschieden, z. B. Hirschsprung'sche Krankheit, sog. Hirschsprung'sche Krankheit, idiopathische Dilatation und Hypertroephie des Colon und Megakolon. Wegen der unklaren Pathogensse und des ungeklärten Wesens des Megakolon gibt es solch verschiedene Meinungen über die Pathogenese und

andererseits solche verschiedenen Bezeichnungen der Krankheit, welche auf jeden Fall ganz gleiche pathologische Veränderungen darbieten. Bode bezeichnete das Megakolon bei Erwachsenen als Hirschsprung'sche Krankheit: neuerdings behauptet er zwei Gesichtpunkte für die Pathogenese der Krankheit: 1) Rascher Fettschwund im Mesokolon beraubt den Darm einer wichtigen Stütze, infolge davon besteht Neigung zur Drehung oder Abknickung des Darmes. 2) Bei einer Resektion bemerkte Verf., dass die zu den Fusspunkten der Flexur ziehenden Gefässstränge in dem sonst schlaffen Megasigma durch das Gewicht des schweren Darmes ausserordentlich gespannt waren und ihrerseits durch Drehungen und Abknickungen des Darmlumens zu den Passagestörungen Anlass wurden. Auch die Hypertrophie der Muskulatur erklärt Verfasser mit der Art des Gefässverlaufes am abgeknickten Darm. Die Verlängerung des Darmes ist teils angeboren, teils Folge der Kotstaung. Jedoch wären der rasche Fettschwund im Mesokolon, sowie Drehung und Abknickung des Kolons die sekundären Veränderungen, welche als Folge der Dilatation und Hypertrophie des Colon sigmoideum aufgetreten sind. Insofern der Gegenbeweis gegen solche Einwände nicht geführt wird, ist die Bode'sche Hypothese nicht anzunehmen. Da Hirschsprung die eigentlich angeborene Dilatation und Hypertrophie des Kolons mit klinisch hartnäckiger Verstopfung und Bauchauftreibung beschrieb, so ist es natürlich, dass man das angeborene Megakolon als Hirschsprung'sche Krankheit bezeichnen muss. Es ist ferner ein Irrtum, wenn das erworbene Megakolon sowie das Megakolon infolge von organischer Stenose als Hirschsprung'sche Krankheit bezeichnet werden. Das letztere ist je nach der Art der organischen Hindernisse zu bezeichnen, z.B. Abknickung, Achsendrehung, Strangulation, Darmstenose usw., weil ein solch sekundär vorkommendes Megakolon vom angeborenen Megakolon (Hirschsprung'sche Krh.) gänzlich abweicht. Es ist also nicht richtig, dass das Megakolon bei Erwachsenen als Hirschsprung'sche Krankheit bezeichnet wird, weil das Megakolon ohne organische Passagestörung nicht nur angeboren, sondern auch erworben vorkommen kann. Zur Erforschung der Pathogenese und des Wesens des Megakolons beschäftigte ich mich mit den mir begegnenden einschlägigen Fällen bei Erwachsenen und Kindern, konnte aber meine Fälle mit der erwähnten Hypothese

nicht erklären. Meine Fälle gehören zur sog. idiopathischen Dilatation und Hypertrophie (Hilbert) oder „neuropatic dilatation and hypertrophy" nach Hawkins. Ein schwacher Tonus der Colonmuskulatur infolge mangelhafter Innervation sollen nach Hawkins, Fitz, Lnnander, Lunn und Bing die Fortbewegung des Darminhaltes erschweren und zur Dilatation führen. Diese Hypoplasie ist weder durch klinische Beobachtungen noch durch histologische Befunde und experimentelle Beweise gestützt. Es ist natürlich, dass keine genauen Feststellungen über die Innervationsstörungen des Colon vorhanden sind, weil die Innervation des Dickdarmes dabei noch nicht völlig klar gestellt ist.

Soweit ich die Literatur überblicke, versteht man unter Megakolon nicht nur die Hirschsprung'sche Krankheit, sondern auch ganz andersartige Erkrankungen mit ähnlichen klinischen Erscheinungen. Ueberdies gibt es mehrere Hypothesen über die Pathogenese und das Wesen, dieser Krankheit, über die zu entscheiden keine Möglichkeit vorhanden ist. Zur Erörterung der Pathogenese des Megakolons, die sich auf die Innervationsfrage bezieht, stösst man bald auf Schwierigkeiten, weil die in Frage kommenden anatomischen Verhältnisse des Nervensystems noch nicht völlig klar gestellt sind. Besonders wenig wissen wir noch über den anatomischen und physiologischen Zusammenhang zwischen Sympathicus, Parasympaticus (Sakralautonom) und „Enteric system" im unteren Bereich des Dickdarmes (Colon descendens et sigmoideum).

Ich konnte diese unklar gebliebenen Innervationsverhältnisse durch verschiedene experimentelle Untersuchungen aufklären, die ich in den letzten Heften schon veröffentlichte. Als Grundprinzip zu den klinischen, histologischen und experimentellen Untersuchungen über die Pathogenese des Megakolons dienten die oben näher bezeichneten Ergebnisse. Da ich die Pathogenese und das Wesen des Megakolons durch klinische Beobachtung und histologische sowie experimentelle Untersuchungen feststellen konnte, will ich hier meine Ergebnisse mitteilen.

2. Klinische Untersuchungen.

Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes besonders des Colon sigmoideum findet man, erstens bei den organischen Passagestörungen des Darmes, z.B. Achsendrehung, Abknickung, Stenose

infolge von Entzündung oder Geschwülsten, usw., zweitens bei Fällen in welchen keine organischen Passagestörungen zu finden sind. Ueber die Ursache bei ersteren Fällen ist nichts weiter zu bemerken, weil die organischen Passagestörungen natürlich Dilatation und Hypertrophie des Darmes hervorzurufen imstande sind, dagegen sind die Ursachen bei letzteren Fällen bisher noch gänzlich unklar geblieben. Wie ich in der Einleitung erwähnte, gehen die Ansichten mehrerer Autoren darüber auseinander. Nach der Literatur sind die Ursachen nicht einfach, ja es können sogar mehrere Faktoren Ursache sein. Wenn ich in unserer Klinik verschiedenen Fällen von Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes, besonders des Colon sigmoideum begegnete, so stellte ich vergleichend in jedem Falle neben der klinischen Beobachtung den Operations- und histologischen Befund fest. Danach können diese Fälle in folgende drei Arten abgeteilt werden.

1. Hirschsprung'sche Krankheit.
2. sog. idiopathische Dilatation und Hypertrophie des Colon.
3. Dilatation und Hypertrophie des Colon infolge von organischen Passagestörungen des Dickdarmes.

Nach meiner Meinung ist die angeborene Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes ohne organische Passagestörungen, als Hirschsprung'sche Krankheit anzunehmen, weil diese Fälle mit den von Hirschsprung berichteten Fällen identisch sind. Dagegen sind die Fälle, bei welchen beim Erwachsenen und im Greisenalter solche pathologischen Veränderungen bestehen, nicht identisch mit dem von Hirschsprung behaupteten angeborenen Megakolon. So bezeichne ich also diese als sog. idiopathische Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes.

Da ich ferner mehreren Fällen begegnete, welche von der Erklärung nach Marfan und Schuckmann abwichen, so will ich diese zwecks Klarstellung der Pathogenese hier einfügen:

1) Hirschsprung'sche Krankheit.

Pat. S. Kishihara. 4 jähriges Mädchen. Hauptklage: Hartnäckige Verstopfung und Bauchauftreibung. Familienanamnese: Die Eltern sind bis jetzt gesund. Von den 9 Geschwistern, starben 3 an „Ekiri". Tuberkulöse, psychopatische und sonstige Belastungen sind angeblich nicht vorhanden.

Vorgeschichte: Das Kind reif, glatt geboren. Bald nach der Geburt litt es an Melaena neonatorum, sonst hat es bisher keine nennenswerte Krankheit durchgemacht. Dentition, Gehen und Intelligenz sind normal.

Jetziges Leiden: Von Geburt an bestand niemals spontane oder willkürliche Kotentleerung. Einige Tage nach der Geburt bekam das Kind merkwürdige Bauchauftreibung. dabei konnte man durch Klystier keine Kotentleerung hervorrufen. Nur durch Darmspülung mit Nelation'schem Katheter wurde die Kotmasse entleert. Glycerin, Seifenwasser und andere Flüssigkeiten waren in diesem Falle fast erfolglos, u.z. blieb die eingeführte Flüssigkeit im S. romanum zurück. Daraus geht klar hervor, dass es sich um Sensibilitätstaubheit im Mastdarm bzw. S. romanum handelte, weil der Dehnungsreiz der Darmwand durch die Klystierflüssigkeit zum Sakralmark fortgeleitet wird und dadurch die reflektorische Kontraktion des Sygmoideum auslösen muss. Das Kind hatte bisher keine Defäkationsgefühle. Die Bauchauftreibung nimmt immer mehr zu. Bei hochgradiger Bauchauftreibung hat es Verstimmung und Appetitlosigkeit. Zeitweise war das Aussehen des Kindes mehr apathisch aber, das Bewustsein war immer klar.

Status praesens: Das Kind ist von mittergrosser Statur und mittlerem Knochenbau. Muskulatur und Unterhautfettgewebe mässig entwickelt. Gesichtsausdruck ist blass anämisch und etwas apathisch. Die Respirations- und Cirkulationsorgane sind intakt. Nirgends Anschwellung der lymphatischen Apparate zu finden.

Lokalbefund: Bauch im allgemeinen stark aufgetrieben. Die peristaltische Unruhe fehlt fast vollständig: nur langsame Peristaltik ist sichtbar. Durch die Bauchdecke gibt sich der aufgeblähte Dickdarm zu erkennen. Anale Digitaluntersuchung: Im Fingerbereich konstatiert man keine Stenose. Analsphinkterkrampf war nicht nachweisbar.

Operation: Am 6. Juli 1920 in allgemeiner Narkose mit Chloroform und Aether ausgeführt. Laparotomie in der Mittellinie von proc. Xyphoideus bis Symphyse Sofort trat der stark dilatierte und aufgeblähte Dickdarm, welcher einem dilatierten Magen glich, heraus. Der Zwerchfellstand war stark nach oben ausgedrückt. Das Colon sigmoideum war am stärksten dilatiert, die Hypertrophie des Wandmuskels war nicht auffallend. Nirgends waren Stenose, Abknickung und Klappenbildungen konstatierbar. Nur an der Flexura lienalis war das Colon etwas abgeknickt. Bei dieser Abknickung handelt es sich um eine sekundäre Veränderung infolge von Schwere des stark dilatierten S-romanum, weil der Proximalteil der Abknickung nicht so stark dilatiert war. Der dilatierte Dickdarm war durch Gase stark aufgebläht. Trotz besonderer Beachtung des Verhaltens des „Ramus colicus pl. sakralis" bei der Präparation, (s. letztes Heft), der sog. Verbindungsfasern zwischen Pl. mes. inf. und Pl. hämorrhoidalis medius, Plexus mes. inf. und Pl. hypogastricus waren normale Verhältnisse zu finden: dagegen konnte man oben genannte sog. Verbindungsfasern nicht nachweisen. Nach der Isolierung führte man die Ileo-colo-stomie aus. Die Bauchwunde wurde durch 2-fache Etagennähte völlig geschlossen. Stenose, Klappenbildung, Sphinkter-kontraktion, und sonstige mechanische Hindernisse im Rektum sind bei der rectoromanoskopischen Untersuchung sowie bei der Operation nicht festzustellen.

Verlauf: Bald nach der Operation starb das Kind an Collaps.

Die anatomisch- histo-pathologischen Untersuchungen am resezierten Dickdarm.

1) Makroskopischer Befund.

Das Colon sigmoideum ist stark verlängert (36 cm. lang) und dilatiert (32 cm. Umfang), die Wand ist teils hypertrophiert, teils verdünnt. Die Hypertrophie der Wand ist besonders auffallend am Quercolon, wo sie direkt oberhalb der hochgradig dilatierten Partie liegt. Bei der makroskopischen anatomischen Präparation des Mesosigmoideum ist die Verlaufsbahn des Plexus mesentericus inferior sehr leicht verfolgbar, dagegen der „R. colicus plexus sacralis," die sog. Verbindungsfasern zwischen Plexus mesentericus inferior und Plexus hämorrhoidalis medius, nach vorsichtiger Präparation nicht zu finden. Bei der Operation konnte ich auch diesen Plexus nach genauer Präparation nicht finden. Also glaubte ich, dass der „R. colicus plexus sacralis" in diesen Falle nicht den normalen Verhältnissen entspricht, d.h. die Verlaufsbahn der sacralautonomen Fasern zum Dickdarm kann angeboren fehlen.

2. Die histologischen Untersuchungen.

Man nahm die Stücke aus dem hochgradig dilatierten Abschnitt des Colon sigmoideum und aus dem verdickten Colon descendens, und stellte nach Celloidin- oder Paraffin-Einbettung Quer-, Längs- und Flachschnitte her. Zwecks Verfolgung der Nervenfasern wurden Serienschnitte hergestellt. Als Färbungsmethode zur Untersuchung der Veränderungen der Muskeln und Schleimhaut dienten die Haematoxylin-Eosin-Doppelfärbung und die van Gieson'sche Methode, zu Untersuchungen der Nervenzellen und Nervenfasern die Nissl'sche, die modifizierte Cajal'sche, und die Marchi'sche Methode an Serienschnitten. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind kurz wie folgt: An der hochgradig dilatierten Darmwand sind die beiden Muskelschichten relativ schmal und dünn, aber einzelne Muskelfasern hypertrophiert, besonders am Ringmuskel: diese Hypertrophien sind nicht so deutlich, wie im oberen Abschnitt des hochgradig dilatierten Sigmoideum. Die Wand der hochgradig dilatierten Darmpartie wurde durch Druck des Inhaltes gedehnt. Im Darmabschnitt, welcher makroskopisch deutlich verdickt ist, ist die Hypertrophie der Längsmuskulatur nicht deutlich, dagegen die der Ringsmuskulatur deutlich ausgeprägt, die letztere ist 2 1/2 Mal breiter als diejenige des hochgradig dilatierten Abschnittes: einzelne Muskelfasern sind auch hypertrophiert. In der Schleimhaut sind keine Veränderungen zu finden, an der

Muskularis mucosae liegen etwas hypertrophierte Muskelfasern. Im Auerbach'sche und Meissner'schen Plexus sind weder Degeneration noch sonstige pathologische Veränderungen der Nervenzellen der Nervenfasern zu finden. (Nach Marchi'scher und Cajal'scher Methode)

Kritik.

Bei diesem Falle traten die Symptome direkt nach der Geburt auf und die Dilatation und Hypertrophie des Dickdarms war ohne irgendeine organische Passagestörung zustande gekommen, d.h. dieser Fall weist ganz gleiche pathologische Veränderungen auf, wie Hirschsprung sie berichtet hatte. Hirschsprung behauptete ja, die Ursache seiner Fälle sei angeborene Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes als Missbildung. Bei meinem Falle sind die pathologischen Veränderungen gleich denjenigen der von Hirschsprung berichteten Fälle, aber die Ursache bei meinem Falle muss von angeborener Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes als Missbildung, wie betont, verschieden sein. Wenn es angeborene Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes wäre, so hätte die Bauchauftreibung sehr bald nach der Geburt auftreten und die Wand des dilatierten Darmabschnittes gleichmässig verdickt sein müssen.

Bei meinem Falle sind diese Verhältnisse aber ganz andere; einerseits kam die Bauchauftreibung mehrere Wochen nach der Geburt allmählich deutlich zustande, indessen der Kot seit der Geburt sich nie spontan entleerte, andererseits ist die Darmwand des stark dilatierten Abschnittes nicht deutlich verdickt, vielmehr oberhalb desselben stark verdickt. Deswegen muss bei meinem Falle der Dickdarm nicht angeboren erweitert, sondern erworben erweitert sein. Ferner findet man bei angeborenen Dickdarmerweiterungen meistens gleichzeitige Erweiterung des Rektums (nach Neugebauer), jedoch ist bei meinem Fall keine Rektumdilatation zu finden: bei der angeborenen Dilatation und Hypertrophie wird man ferner meistens durch Klystier Kotentleerung hervorrufen können, dagegen konnte bei meinem Fall durch Klystier nie Kotentleerung ausgelöst werden. Seit der Geburt wurde der Kot vielmehr durch Darmausspülungen entleert.

So muss man für meinem Fall also eine andere Ursache der Dilatation und Hypertrophie des Colon annehmen.

Die Tatsache in Betracht ziehend, dass mittels keiner Art von Klystierflüssigkeit Kot entleert wird, indessen er im Dickdarm reteniert, und nur durch Darmausspülung die Kotmasse verflüssigend, diese mittelst Nelaton'sches Katheters entleert werden kann, muss man in meinem Falle eine Störung in der physiologischen Defäkationsbewegung suchen. Nun besteht der physiologische Defäkationsmechanismus im allgemeinen aus folgendem: zuerst dehnt die im Colon sigmoideum angesammelte Kotmasse die Darmwand aus. Die Erregung durch diesen mechanischen Reiz gelangt mittelst der sensiblen Fasern der sakralautnomen Nerven zum Rückenmark, dann zentripetal zum Grosshirn; dabei fühlt man Stuhldrang, indessen durch das Rückenmark reflektorisch eine bestimmte Bewegung hervorgerufen wird, hauptsächlich dauernde Kontraktion des Colon sigmoideums, d.h. Defäkationsbewegung. Wenn der Kot durch Klystier nicht entleert wird, so ist klar, dass keine reflektorische Bewegung durch mechanische Erregung der mit Klystierflüssigkeit gedehnten Wand des Colon sigmoideum und Rektum hervorgerufen wird, d.h. die reflektorische Defäkationsbewegung fehlt im Colon sigmoideum. Warum fehlt bei meinem Falle nun die reflektorische Defäkationsbewegung? Diese Frage kann man sich durch die Operationsbefunde erklären. In meinem Fall verhält sich der Ramus colicus plexus sacralis, die sakralautonomen Fasern zum Dickdarme, nicht wie bei normalen anatomischen Verhältnissen, ja er scheint sogar gänzlich zu fehlen. Aus diesen Befunden geht die Ursache des oben erwähnten Unvermögens der Defäkation klar hervor, und zwar sollte man so folgern: Wie verschiedene mechanische Reize an der Wand des Colon sigmoideum auch wirken mögen, so müssen diese doch keine Kotentleerung hervorrufen (Vergleiche meine letzten Mitteilungen). Demnach ist jetzt klar gestellt, dass das Unvermögen zur Defäkation bei meinem Fall durch angeborenes Fehlen des Ramus colicus plexus sac. verursacht war. Ich habe in meiner letzthin veröffentlichten Arbeit schon nachgewiesen, dass der „Ramus colicus plexus sacralis“ die Verlaufsbahn der sacralautonomen Fasern zum Dickdarm ist und motorisch-befördernde Funktion besitzt, u.z. verursacht die Erregung dieses Nerven die dauernde Kontraktionsbewegung des Colon sigmoideums. Wenn dieser Nerv beschädigt wird oder fehlt, so kann die dauernde Kontraktionsbewegung des Colon sigmoideum nicht vor sich

gehen, infolgedessen die Kotmassen stauend die Wand ausdehnen.

Diese ruft die Dilatation des Dickdarmes hervor.—Warum hypertrophiert nun die Darmwand dabei? Wenn die Nervenverbindung der Dickdarmmuskulatur mit dem Gehirn und dem Rückenmark auch unterbrochen ist, so kann die Dickdarmmuskulatur durch automatische Funktion des Auerbach'schen Plexus sich doch kontrahieren, d.h. so kann die Peristaltik trotzdem eintreten. (s. meinen Versuch). Deshalb atrophiert die Muskulatur nicht, sondern kann vielmehr hypertrophieren, weil sie wegen der abnormen Kotstaung übermässig arbeitet. (Ich konnte auch dies experimentell beweisen. Näheres darüber ist in unteren Kapiteln erwähnt.) So erklärt sich auch die erwähnte Erscheinung, dass in meinem Fall die Darmwand des dilatierten Abschnittes nicht atrophiert war, sondern einzelne Muskelfasern vielmehr hypertrophiert waren. In meinem Fall ist die für Hirschsprung'sche Krankheit charakteristische Dilatation und Hypertrophie des Colon keine angeborene. Angeboren ist nur eine Innervationsstörung des Sakralautonoms. Die Folge davon ist eine Tonusverminderung und die Störung der Defäkationsbewegung. Jedoch kann die Kolonmuskulatur mittels des intakt gebliebenen Auerbach'schen Plexus die Peristaltik hervorrufen. Daraus resultieren die Dilatation und Hypertrophie des Colon besonders des Sigmoideum.

2) Sog. idiopathische Dilatation und Hypertrophie des Colon.

1) Patient: H. Yamane. 67 jähriger Mann.

Hauptklage: Bauchauftreibung und Verstopfung.

Familien-Anamnese: Angeblich keine karzinomatöse, tuberkulöse Belastung.

Vorgeschichte: Der Patient war eigentlich ganz gesund. Im 11. Lebensjahre litt er an Dysentherie, im 28. L.j. an irgend einer fieberhaften Krankheit, von der er sich nach zwei Monate erholte. Seit ca. 20. Jahren neigt er zur Verstopfung Im 64. L.j. litt er an Typhus abd.

Jetziges Leiden: Mitte Oktober 1915. nach der Erkrankung an Typhus abdominalis war Patient verstopft, danach hatte er zeitweise dumpfe diffuse Bauchschmerzen und Kollern. Der Bauch war allmählich aufgetrieben und damals schien es ihm, als ob ein beweglicher Tumor im Bauch vorhanden wäre. Etwa 10 Tage danach waren spontane Flatus abgegangen, und er hatte reichliche Kotentleerung. Dadurch wurde er von den Beschwerden befreit. Nach zwei Jahren hatte er

wieder Beschwerden, hartnäckige Verstopfung, Bauchauftreibung, Kollern und dumpfe diffuse Bauchschmerzen. Dabei hatte er fast gar keinen Appetit. Abführmittel und Klystier waren anfangs noch wirksam, später jedoch ohne jegliche Wirkung. Seit Krankheitsbeginn klagte er über erschwerte Urinentleerung, die sich allmählich verschlimmerte, bis schliesslich keine spontane Urinentleerung mehr möglich war. Der Urin wurde täglich mit dem Nelaton'schem Katheter entleert.

Status praesens. Patient ist von mittelgrosser Statur und mittelstarkem Bau. Muskulatur und Fettpolster reduziert. Gesichtsausdruck leidend. Conj. palp. etwas anämisch, Conj. bulbi etwas gelblich. Lippenschleimhaut etwas cyanotisch. Zunge zitternd und ganz trocken, bedeckt mit weisslich gelblichem Belag. Aeussere Haut ist ganz trocken. Puls regelmässig, normalgross, mässig gespannt, Wand der A. rad. derb und etwas geschlängelt, ca, 68 per Minute. Nervensystem und Respirationsapparat sind intakt. Das Herz peruktorisch und auskultatorisch als Ganzes etwa 2 querfingerbreit nach rechts verlagert.

Lokalbefund: Der Bauch ist im allgemeinen etwas aufgetrieben, insbesondere im Epigastrium. Die Bauchdecke ist schlaff, u.z. fehlt defense musculaire. Weder Tumor noch resistente Stelle ist zu finden. Im Epigastrium findet sich zeitweise Gurren von angeblich metallischem Klang. Durch die Bauchdecke wölbt sich die Kontur des stark aufgeblähten Dickdarms vor. Dünndarmperistaltik deutlich sichtbar, dagegen die peristaltische Unruhe des Dickdarmes bezw. Dickdarmsteifung nicht konstatierbar.

Röntgenuntersuchung: Magenentfaltung langsam von oben. Der Magen ist ptotisch (untere Grenze ist 3 querfingerbreit unterhalb des Nabels), angelhakenförmig stark dextroponiert. Pylorusring ist deutlich sichtbar. Nirgends Tumor oder Schattenausfall am Magen zu konstatieren. Das Duodenum ist abnorm gekrümmt und dilatiert, reteniert den gegessenen Bariumbrei. Der linke Zwerchfellstand ist über 2 querfingerbreit höher als der rechte. Das Herz dextroponiert. Dünndarm bis direkt unterhalb des linken Diaphragma verlagert, wo eigentlich die Magenblase sitzen soll. Dieser Dünndarmabschnitt abnorm dilatiert mit Gas-inhalt. Der Dickdarm stark durch Gase aufgebläht, besonders das Colon sigmoideum.

Operation: Am 22. Mai 1918 von Prof. Dr. H. Miyake in allgemeiner kombinierter Narkose von Morphin, Chloroform und Aether ausgeführt. Hautschnitt in der Mittellinie von Proc. Xyphoideus bis Symphyse. Der Magen stark durch Gase aufgebläht, enorm gross (Megalogastrie). Die grosse Kuruvatur von der Kardia bis zum Pylorus betrug 50 cm. Pylorusring funktioniert sehr schlaff, der obere Teil des Duodenum ebenfalls durch Gase aufgetrieben. Zwerchfellstand links unterhalb der 4. Rippe. Der ganze Dündarm leer, und nirgends Abnormes zu konstatieren. Dagegen der ganze Dickdarm dilatiert und die Muskulatur dementsprechend hypertrophiert. Besonders auffallend ist die enorme Dilatation des Colon sigmoideum. Hier bemerkt man zunächst eine enorme Dilatation des Teiles, welcher sich beim Blick verhält, als ob wir einen dilatierten Magen vor uns hätten. Das Mesosigmoideum war auch dementsprechend lang, sodass sich das ganze S. romanum über 20 cm weit ausserhalb der Bauchhöhle

heben liess.

Ausser obiger Auseinandersetzung geht hier klar hervor, dass es sich um einen Fall von sog. Hirschsprungs'scher Krankheit beim Erwachsenen handelt.

Resektion des dilatierten S. romanum und circuläre Anastomose zwischen dem oberen und unteren Stumpf. Drei Etagennähte an der Circuläranastomose. Bauchwandwunde durch zweifache Etagennähte völlig verschlossen. Das dilatierte S. romanum mass in situ 26 cm. Umfang.

Verlauf: Ideal glatter Verlauf. Zwei Wochen nach der Operation hat Patient jeden Tag Stuhlgang, und ist auch sonst völlig wiederhergestellt. Bis heute ist er ganz gesund.

Reseziertes Colon sigmoideum.

1) Makroskopische Befunde.

Das resezierte Colon sigmoideum mass 58 cm. in der Länge und 26 cm. in der. Dicke (dickster Umfang). Serosafläche verdickt und die sichtbaren Gefässe dilatiert und geschlängelt. Die Vernickung der Muskelschicht ist am deutlichsten ausgesprochen oberhalb des stark dilatierten Darmabschnittes. Schleimhaut ebenfalls verdickt, nirgends sind Geschwüre oder Erosionen zu finden. Die Faltung der Schleimhaut ist sehr gering. Am Mesosigmoideum, besonders der Ansatzstelle zum Darmrohr, befindet sich eine flächenhafte alte Narbe, welche die früher bestandene Entzündung vermuten liess.

2) Histologische Untersuchung.

Zur histolagischen untersuchung dieses resezierten Sigmoideums benutzte ich dieselben Methoden wie bei meinem letzten Falle (Fall-Kishihara). Die Ergebnisse sind kurz wie folgt.

Die einzelnen Muskelfasern des am stärksten dilatierten Sigmoideum Sind etwas hypertrophiert, und zwar ist die Hypertrophie des Muskels bei weitem am deutlichsten ausgebildet an der oberen Partie des am stärksten dilatierten Teiles. Die Hypertrophie des Ringsmuskels ist viel auffallender als die des Längsmuskels. Da das Material nicht frisch konserviert worden war, so Sind Veränderungen der Nervenzellen und fasern im intramuralen Plexus nicht zu untersuchen. An der Schleimhaut konstatierte man keine pathologischen Veränderungen.

2) Patientin: S. O. Oda. 49 jährige Frau.

Hauptklage: Bauchauftreibung, Vollgefühl der linken Bauchseite und Verstopfung.

Familien-Anamnese: In ihrer Familie ist apoplektische und neuropatische Belastung nachweisbar.

Vorgeschichte: Die Patientin war eigentlich ganz gesund. In der Kindheit im 6. L. j. litt sie an Typhus abdominalis. Sie hat 6 Geburten durchgemacht, immer glatt, niemals Abortus und Frühgeburt. Im 27. L j. litt sie an choleraartigem Durchfall, u.z. bestand dabei Erbrechen und Durchfall, welcher durch interne Behandlung nach etwa einem Monat abheilte. Im 29. L. j. litt sie auch an hartnäckiger Diarrhoe, welche etwa ein halbes Jahr lang anhielt. Seitdem litt sie immer an unangenehmem Gefühle und leichten Schmerzen im Bauch.

Jetziges Leiden: In ihrem 42 L. j. bemerkte sie, dass der Stuhlgang zur Verstopfung neigte. Die Verstopfung wurde immer hartnäckiger, u.z. 1 bis 2 mal wöchentlich Stuhlentleerung mittels Abführmittels. Im September, 1921, bekam sie plötzlich kolikartige Schmerzen an der linken Bauchseite, welche von Erbrechen einer galligen Masse begleitet waren. Der ganze Bauch allmählich aufgetrieben. Verstopfung wurde immer hartnäckiger, Abführmittel und Klystier zeitweise fast erfolglos.

Status praesens: Patientin ist von kleiner Statur und zartem Knochenbau. Muskulatur und Unterhautfettgewebe stark reduziert. Aeussere Haut ist faltenreich und etwas trocken. Conj. palp. anämisch, Conj. bulbi nicht ikterisch. Gesichtsausdruck ist leidend. Puls klein, etwas beschleunigt, regelmässig. Wand der A. rad. weder derb noch geschlängelt. Herzdämpfungsfigur ein querfingerbreit nach rechts verlagert, Grösse normal, keine abnormen Geräusche auskultierbar. Lunge intakt.

Rekto-romanoskopische Untersuchung:

Durch Einschiebung des Romanoskops an einer etwa 16–17 cm. von der Analöffnung entfernten Stelle sieht man kleine grauweissliche narbige Flecke, aber keine Abknickung und Stenose konstatierbar.

Röntgenuntersuchung:

Das ganze Kolon, besonders das Sigmoideum stark dilatiert, die Peristaltik des Colon ascendens und Quercolon war lebhaft, dagegen war die des Colon sigmoideum ganz träg.

Operation.

Am 18. April 1921 in kombinierter Narkose mit Morphin, Chloroform und Aether ausgeführt.

Hautschnitt oberhalb des Nabels bis zur Symphyse. Wie wir erwarteten, lag der buchtig stark spindelig erweiterte Teil in ganzer Strecke des Colon ascendens bis über die Mitte des S. romanum. Unterhalb der betreffenden Erweiterung war das S. romanum und Rektum normal weit, dagegen das Colon transversum und Colon ascendens mässig stark erweitert durch Gasaufblähung. Nirgends in ganzer Strecke des Dickdarmes also vom Zoekum bis zum Anus abnorme Hindernisse irgend welcher Art zu konstatieren. Im Bereich des Sakralautonoms war eine ausgedehnte flächenhafte Narbe am erweiterten Mesosigmoideum und Mesocolon descendens.

welche bei der Pericolitis oder durch mechanische Reibung des abnorm langen Mesenterium sekundär entstanden war, zu erkennen. Diese Narbe war von sog. Lane's Knick ganz abweichend und war so instruktiv, dass dieselbe genau entsprechend den Sakralautonom-fasern sich ausbreitete, so dass die Ursache des sog. Hirschsprung'schen Krankheitbildes in ausgeprägtem Masse sicher auf die Lähmung der sakralautonomen Nerven zurückgeführt werden muss. Der erweiterte Dickdarm wurde in genügender Ausdehnung reseziert und die seitliche Anastomose zwischen Quercolon und Endteil des S romanum hergestellt. Exakter Verschluss des Mesenterialschlitzes, daraufzweifache Etagennähte der Bauchwand. Operationsverlauf ganz glatt und sauber. Darmvereinigung durch 3 fache Etagennähte.

Verlauf: 3 Wochen nach der Operation trat Abknickungs-Stenose ein, daher Anlegung von Anus praeternaturalis. Schliesslich an Peritonitis Exitus.

Das resezierte Colon sigmoideum.

1) Makroskopische Befunde.

Nach vorsichtiger Praeparation des resezierten Colon sigmoideum konnte ich feststellen, dass die Narbe genau entsprechend der Sakralautonomfasern sich ausbreitet, (s. Abbildung) An der Schleimhaut sieht man hie und da narbige Flecke, nirgends aber sind Geschwüre oder Erosionen zu finden.

2) Histologische Untersuchungen.

Als Methode zur Untersuchung des resezierten Colon sigmoideum benutzte ich dieselbe Methode wie beim letzten Fall. Die Veränderungen der Muskelschichten sind fast dieselben wie beim letzten Fall. Die Ringmuskelschicht am oberen Teil der am stärksten dilatierten Partie äusserst hypertrophiert, u.z. verdickt sich so Ringmuskel wie Längsmuskel ungefähr zweimal. Als Methode zur Erforschung der Nervenzellen-Veränderungen diente die modifizierte Nissl'sche Methode, u.z. die Färbung mit Kresylviolett, Toluidinblau und Thionin. Die Ganglienzellen des intramuralen Nervenplexus nicht pathologisch verändert, u.z. sind die Nissl'schen Körperchen elektiv verfärbt, zeigen dieselbe regelmässige Struktur und weisen weder Tigrolyse noch Vaccuolenbildung auf. Zur Beobachtung der pathologischen Veränderungen der Nervenfasern benutzte ich die modifizierte Cajal'sche- und die Marchi'sche Methode. Bei der Cajal'schen Methode ist eine gewisse Menge ungenügend gefärbter Axenzylinder, welche teils in unregelmässige punktförmige Stückchen zerfallen, im Auerbach'schen Plexus und in der Muskulatur nachweisbar. Hier sind auch noch

reichliche intakte Fasern, welche die normale Struktur der Axenzylinder haben, nachweisbar. Bei der Marchi'schen Methode fand ich eine Reihe lose aneinander liegender schwarzer punktförmiger Kugeln, welche in der hellgelb gefärbten intakten Faser genau entsprechend des Faserverlaufes, wie Streptococcen liegen. Die Veränderungen sind ohne Zweifel auf Degeneration der Nervenfasern zurückzuführen. Ferner liegen schwarz gefärbte zerfallene Myelinkugeln zwischen den Muskelfasern. In den zerfallenen Myelinkugeln sind teilweise ungenügend gefärbte unregelmässig gesstellte Kügelchen nachweisbar. Es handelt sich hierbei um zur Resorption neigende zerfallene Myelinkugeln, woraus man schliessen kann, dass diese Degenerationsprozesse nicht frisch bestehende Veränderungen sind. Also fand man in demselben Praeparate gleichzeitig frische und alte Degenerationsprocesse. Aus diesen Befunde geht klar hervor, dass diese Degenerationsprocesse nicht gleichzeitig, sondern ganz allmählich in einer bestimmten Zeitdauer entstanden waren. Diese Degenerationsprocesse bei der Marchi'schen Methode sind ganz ähnlich der experimentellen sekundären Degeneration. Die Degeneration der markhaltigen Fasern wird hauptsächlich durch die Marchi'sche Methode und die der marklosen Fasern durch die modifizierte Cajal'sche Methode dargestellt. Daher müssen die oben bezeichneten Veränderungen die Degeneration der marklosen sowie markhaltigen Fasern sein. Was ist nun die Ursache dieser Nervendegeneration? Bei meinem Falle liegen zwei Möglichkeiten vor:

1) Die Degeneration infolge von Vergiftung der zerfallenen Produkte des Dickdarminhaltes.
2) Die sekundäre Degeneration der zum Colon besonders zum Sigmoideum sich hinziehenden Fasern infolge von Narbenbildung am Mesosigmoideum.

Zur Entscheidung über diese zwei Möglichkeiten dient bei den oben näher beschriebenen histologischen Untersuchungen als Kontrolle der Fall, bei welchem die ungeheure Masse des gestauten Kotes Dilatation und Hypertrophie des Colon durch Rektumstenose verursacht wurden. (s. folgende Kapitel). Die Marchi'sche Methode wurde gleichzeitig und unter gleicher Technik bei beiden Fällen ausgeführt, dem Megacolon beim Erwachsenen ohne

organische Passagestörung und demjenigen mit organische Stenose. Dadurch konnte man beim Megacolon des Erwachsenen ohne organische Hindernisse die degenerierten Nervenfasern nachweisen. Dagegen waren beim Megacolon infolge von organischer Stenose keine degenerierten Fasern zu finden. Daraus geht klar hervor, dass die bei meinem Fall erwiesenen Nervendegenerationen nicht toxische Veränderungen der Produkte des gestauten Inhaltes sind, sondern dass eine sekundäre Degeneration der zum Colon, besonders Sigmoideum sich hinziehenden Nervenfasern infolge von Narbenläsion am Mesosigmoideum nach dem Waller'schen Gesetz anzunehmen ist. Da die degenerierten Herde teils frisch teils veraltet sind, so ist wohl die Läsion infolge der Narbe nicht rasch sondern ganz allmählich entstanden. Es ist die Frage: Entsteht Degeneration bzw. Atrophie der Muskulatur bei Unterbrechung der zum Colon hinziehenden sensiblen und motorischen Fasern? Ich habe in Bezug auf diese Frage schon in den letzten Mitteilungen experimentell nachgewiesen, dass es keine Atrophie resp. Degeneration des Colonmuskulaturs durch die gänzliche Durchschneidung der zum Colon sich hinziehenden Nervenfasern hervorgerufen wird, sondern vielmehr der Muskel nach einer bestimmten Zeitdauer hypertrophiert. Durch die Durchschneidung des Sakralautonoms verliert zwar das Colon sigmoideum seine dauernde Kontraktionsbewegung d.h. die für die Defäkation wichtige Bewegung, doch kann die Muskulatur mittelst intakt gebliebener Fasern des intramuralen Plexus die peristaltische Bewegung hervorrufen. Beim Fehlen der für die Defäkation wichtiger Bewegung d.h. der dauernden Kontraktion des Sigmoideum, arbeitet die Wandmuskulatur mittels der automatischen Funktion des Auerbach'schen Plexus übermässig, um den Inhalt auszuscheiden. Daraus resultiert die Hypertrophie der Wandmuskulatur, besonders an der oberen Partie des hochgradig dilatierten Teiles.

3) Patient: K. Tashiro. 32 jähriger Mann.

Hauptklage: Bauchauftreibung, dumpfe Bauchschmerzen und Verstopfung.

Familien-anamnese: Es ist keine erbliche Krankheit nachzuweisen.

Vorgeschichte: Er war eigentlich ganz gesund. Seit seinem 8. L.j. neigt er zur Verstopfung. Niemals hat er an Typhus, Dysentherie oder sonstigen Darmkrankheiten gelitten.

Jetziges Leiden: Seit Sommer letzten Jahres (1921) wurde die Verstopfung hartnäckiger, u.z. hatte er selbst mittels Abführmittel kaum Stuhlgang. Vor einigen Tagen nach Einnahme des Abführmittels hatte, er heftiges Kollern und Schmerzen in der unteren Partie des Bauches. Er hatte mehrmahliges Erbrechen. Seit lötztem Jahre bemerkte er Bauchauftreibung.

Status praesens: Ist von mittelgrosser Statur und mittlerem Knochenbau. Muskulatur und Unterhautfettgewebe mässig gut entwickelt. Gesicht ist blass anaemisch, und zeigt leidenden Ausdruck.

Operation.

Am. 18. 1922 unter Bankain-Adrenalin-Lokalanaesthesie ausgeführt. Laparotomie in der Mittellinie von der Proc. Xyphoideus bis unterhalb des Nabels. Sofort trat das enorm grosse Colon sigmoideum, wie ein dilatierter Magen, aus der Bauchhöhle heraus. Das Colon sigmoideum nach links torsiert, es handelt sich um eine Achsendrehung leichten Grades (180°). Am Mesosigmoideum befindet sich eine grauweissliche alte Narbe, die teils strahlig, teils flächenweise sich verbreitet, der Verlaufsbahn der Sakralautonomennerven (Ramus colicus plexus sakralis) entsprechend. Die Wand des Colon sigmoideum ziemlich verdickt, dessen dickster Umfang 32 cm. und die Länge derselben dilatierten Partie 36 cm. Quercolon auch etwas dilatiert, dessen dickster Umfang 17 cm. Die Dilatation des Quercolons war weniger ausgeprägt als die des Colon sigmoideum. Ueberdies war die Wand des dilatierten S. romanum nicht durchschimmernd, sondern stark hypertrophiert, daher man annehmen musste, dass diese enorm grosse Dilatation nicht akut bestand, sondern eine chronisch entstandene Veränderung war, und zwar handelt es sich, wie in dem letztem Falle, um die durch Läsion der sakralautonomen Nerven hervorgerufenen Veränderungen. Die Torsion war Folgeerscheinung der Dilatation des S. romanum. Nach der Isolierung führte man Resektion des dilatierten S. romanum und circuläre End zu End-Anastomose aus. Toilette der Bauchhöhle. Die Bauchwandwunde durch 2 fache Etagennaht völlig geschlossen. Vorher führte man Appendiectomie aus.

Verlauf: Reaktionslose Heilung. Nach einer Woche hatte Patient in der Regel ohne Abführmittel und Klystier jeden Tag Stuhlgang.

Reseziertes Colon sigmoideum.

1) makroskopische Befunde.

Das resezierte Colon sigmoideum war von 36 cm. Länge und 32 cm. Umfang. Die Verdickung der Muskulatur ist am oberen Teil der hochgradigen Dilatation deutlicher als die an hochgradig dilatierten Abschnitt. An der Schleimhaut ist eine teilweise verdickte Partie sichtbar, aber es sind keine Geschwüre oder Erosionen zu konstatieren. Die narbigen Flecke verbreiten sich über den ganzen Mesosigmoideum besonders

genau entsprechend der Verlaufsbahn des Sakralautonoms bis zur Mesenterialansatzstelle zum Darmrohr. Die Narbe liess eine ziemlich alte Entzüundung vermuten.

2) Histologische Untersuchungen.

Die Untersuchungsmethode und die daraus resultierenden Ergebnisse sind fast dieselben wie beim letzten Fall. So will ich hier um eine Wiederholung zu vermeiden, nicht mehr auf sie eingehen.

Kritik.

Bei dem ersten Falle war in der Anamnese Dysenterie, festgestellt worden und die Krankheitssymtome traten nach Heilung des Typhus abdominalis allmählich deutlich hervor, überdies fand ich am resezierten Colon sigmoideum die postentzündlichen Narben ; so kann man ohne Weiters vermuten, dass zu der Zeit der Dysenterie oder des Typhus abdominalis Pericolitis bestanden hat. Bei dem zweiten Falle fand sich in der Anamnese choleraähnliche Diarrhoe, nach deren Heilung der Patient an einer hartnäckigen Diarrhoe, fast ein halbes Jahr lang litt. Die Symtome des Megakolon folgten dieser Diarrhoe. Am resezierten Colon fand man, am Mesenterium und an dessen Ansatzstelle zum Darmrohre, postentzündliche strangartige oder flächenhaft sich verbreitende Narben, welche dem Verlauf des „Ramus colicus plexus sacralis entsprechend sassen. Es ist selbstverständlich, das diese Narben durch die Pericolitis, welche bei der ein halbes Jahr dauernden, hartnäckigen Diarrhoe vermutlich bestanden hat, gebildet wurden. Es ist möglich, dass der Ramus colicus plexus sacralis durch diese Narben geschädigt wurden, nach dem der Lage des Nerven genau entsprechenden Verlaufe jener Narben zu schliessen. Diese Annahme wurde dadurch gesichert, dass man in der Wand des resezierten Colon durch histologische Untersuchungen nach Cajal'scher und Marchi'scher Methode, Degeneration der Nervenfasern fand. Beim dritten Falle waren keine Symptome von Colitis in der Anamnese, jedoch fand man gleiche pathologisch-anatomische Veränderungen, wie beim zweiten Falle, und die postentzündlichen Narben am Mesenterium des dilatierten Colon waren nicht frisch, sondern ziemlich alt. Wodurch wurden diese verursacht? Man kann

folgende zwei Ursachen vermuten.

1) Tatsächlich wird wohl auch Colitis in der Anamnese vorhanden gewesen sein, aber die Beschwerden waren so gering, dass der Patient sie vergessen hatte.

2) Das S. romanum und Mesosigmoideum waren abnorm lang, sodass die Mesenterien bei der gesteigerten Peristaltik derselben mit einander in Reibung gerieten und eine mechanische Entzündung vor sich ging, woraus die Narbenbildung resultierte.

Die letzte Möglichkeit passt, meine ich, zu meinem dritten Falle, weil ich bei Fällen, welche abnorm langes Colon und Mesenterium hatten, trotzdem keine Colitis vorlag, häufig grau-weisse, dünne und flächenhafte Narben fand (näheres s. unten.). Wenn solche Narben in dem Verlaufe des Ramus colicus plexus sacralis sich befinden, so verursachen sie, wie vorher erwähnt, Dilatation des Dickdarmes: wenn sie dagegen sich nicht in dem Verlauf des Ramus colicus plexus sakralis befinden, so resultieren keine Veränderungen des Dickdarmes (vergleiche unten erwähnte Fälle). Da ich bei dem dritten Falle die Degeneration der intramuralen Nervenfasern nachweisen konnte, so müssen diese Veränderungen unter gleichen pathologischen Verhältnissen wie beim zweiten Falle verursacht worden sein. Beim ersten Fall konnte man so ausgesprochene Befunde wie die des zweiten und dritten Falls nicht erheben, wobei jedoch zu berücksichtigen ist, dass ich solche pathologische Veränderungen, wie beim zweiten und dritten Falle, beim ersteren sehr wenig berücksichtigte. Ueberblickt man die oben erwähnten drei Fälle, so findet man, dass die pathologischen Veränderungen, nämlich die Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes, besonders des S. romanum, von keinerlei organischen Passagestörung begleitet sind, wie das bei der Hirschsprung'schen Krankheit der Fall ist. Darf man, wenn dem so ist, diese drei Fälle Hirschsprung'sche Krankheit nennen? Obgleich meine Fälle die gleichen pathologischen Veränderungen wie bei der Hirschsprung'sche Krankheit aufweisen, ist die Aetiologie und die Pathogenese ganz verschieden. Die Hirschsprung'sche Krankheit ist eine angeborene Erkrankung der Kindheit, dagegen sind meine Fälle eine erworbene Erkrankung bei Erwachsenen oder im Greisenalter; deshalb handelt es sich bei

meinen drei Fällen nicht um Hirschsprung'sche Krankheit, sondern um eine Erkrankung, die ein der Hirschsprung'schen Krankheit gleiches Krankheitsbild zeigt. Ich frage: Kann es nicht einen Fall geben, in dem angeborene Dilatation und Hypertrophie des Colon vorhanden, aber in der Kindheit symptomlos verlaufen und erst beim Erwachsenen zutage treten? Wenn ein Megakolon vorhanden ist, so muss, wie aus dem physiologischen Defäkationsmechanismus hervorgeht, immer Verstopfung und Bauchauftreibung vorkommen. Solange eine bestimmte Menge von Kotmasse sich im S. romanum nicht staut, und die Darmwand sich nicht dehnt, geht die Defäkationsbewegung nicht vor sich. Wenn nun ein Megakolon vorliegt, so muss die Kotmasse, welche die Darmwand dehnen kann, dementsprechend gross sein. Wenn sich eine solche grosse Kotmasse staut, so muss Verstopfung und Bauchauftreibung eintreten. Es ist also unmöglich, dass ein Megakolon angeboren vorhanden ist und bis zur Zeit des Erwachsenseins oder bis zu hohem Alter symptomlos verläuft. Die oben bezeichneten drei Fälle sind natürlich nicht angeborenes Megakolon. Die Neigung zur Verstopfung seit dem 8. Lebensjahre beim dritten Falle muss auf das abnorm lange Colon sigmoideum et Mesosigmoideum zurückgeführt werden.

8) Dickdarm-Dilatation infolge von organischer Stenose.

Die Bedeutung der hier bezeichneten organischen Stenose ist Torsion, Abknickung, Verengerung des Darmlumens infolge von Entzündung und Geschwulst oder sonstigen organischen Hindernissen. Das Megakolon durch solche organischen Stenose ist in unseren Klinik so häufig, dass jeden Fall zu besprechen nur eine Wiederholoung der allbekannten Tatsachen wäre. Deshalb will ich hier nur einen Fall, Rektumstenose infolge von Dysentherie, beschreiben und die übrigen Fälle übergehen.

Patient: J. Mitani. 52jähriger Mann.

Hauptklage: Bauchauftreibung und unangenehme dumpfe Schmerzen im Bauch.

Familien-Anamnese: Tuberkulöse, psychopathische und sonstige Belastungen sind angeblich nicht vorhanden.

Vorgeschichte: Vorher war er ganz gesund. Im seinen 42. Jahre litt er an

Dysentherie, 8 Jahre danach wieder an einer dysentherieähnlichen Krankheit, die nach 50 Tagen ausheilte.

Jetziges Leiden: Nach Heilung der dysentherieähnlichen Krankheit hatte er immer Meteorismus, welcher jeden Tag nachmittags auffallend war. Abgang von Flatus war immer ungenügend. Meteorismus verschlimmerte sich immer mehr und der Bauch war allmählich aufgetrieben.

Dann hatte er Kollern und dumpfe diffuse Bauchschmerzen. Er hatte täglich zwei oder drei maligen Stuhlgang, aber die Stuhlmenge war ganz gering. Die Stuhlentleerung war äusserst qualvoll. Die Kotsäule war immer ganz klein.

Status praesens: Patient ist von grosser Statur und starkem Knochenbau. Muskulatur und Unterhautfettgewebe gut entwickelt. Gesichtausdruck ist leidend. Die Respirations- und Circulationsorgane sind intakt.

Lokalbefund: Bauch im allgemeinen aufgetrieben, besonders an der linken Fossa iliaca. Nirgends Tumor palpierbar. Durch die Bauchdecke gibt sich der aufgeblähte Dickdarm zu erkennen. Darmsteifung deutlich vorhanden.

Operation. Am 28. April 1919 in allgemeiner kommbinierter Narkose mit Morphin, Chloroform und Aether ausgeführt.

Laparotomie in der Mittellinie von Proc. Xyphoideus bis Symphyse. Bei Eröffnung der Bauchhöhle kam sofort der enorm grosse Dickdarm zum Vorschein. Die Erweiterung und Verdickung der Dickdarmes erstreckte sich von der Ileozökalgegend herunter bis zum Rektum; besonders intensiv war das Colon descendens, dann Colon transversum erweitert und verdickt. Bei der genaueren Untersuchung fand man ausgedehnte Narben-Verwachsung des Colon descendens und S. romanum an der linken Bauchwand. Als Ursache der Erweiterung sahen wir eine ringförmige, wie mit einem Strick abgebundene Narbenstenose an der Uebergangsstelle des Rektums. Direkt oberhalb der Stenose war der Darm stark erweitert, besonders intensiv aufgebläht. Mastdarm wenig dilatiert. Am erweiterten S. romanum und im Stenosenbereich war er mit dem Ileum narbig verwachsen. Diese Verwachsung wurde sorgfältig isoliert, und die Verwachsungsstelle durch Knopfnähte versenkt. Nach zahlreichen Unterbindungen wurde das Mesokolon durchschnitten, der ganze erweiterte Dickdarm isoliert, wo er an der Bauhin'schen Klappe vom Ileum abgeht, dicht unterhalb die Stenose abgetrennt, und eine Anastomose zwischen Ileum und Rektum End zu End hergestellt. Zur Sicherung der Nahtlinie wurde drei fache Etagennaht angelegt. Bauchwandnaht.

Resezierter Dickdarm.

1) Makroskopischer Befund.

Das Colon sigmoideum am stärksten dilatiert, dann Colon descendens, dann Querkolon, Hypertrophie der Wandmuskulatur auffallend, dementsprechend, d.h. das am stärksten dilatierte Colon

sigmoideum höchst auffallend. Die Verhältnisse des hypertrophierten Darmabschnittes weichen bei diesem Falle von meinem vorher beschriebenen Falle gänzlich ab. Die wie mit einem Strick abgebundene stenosierte Partie liegt am oberen Teile des Rektums. Die Stenose ist so verengert, dass sie für eine Kocher' sche Klemme kaum durchgängig ist.

2) Histologische Untersuchungen.

Ich nahm die Gewebsstücke aus dem dilatierten und hypertrophierten S. romanum heraus, und stellte unter Anwendung verschiedener, bereits w. o. im zweiten Absatz beschriebener Färbungsmethoden verschiedene Schnitte her. Die Ergebnisse der Mikroskopierung sind die folgenden. Die einzelnen Muskelfasern ausgesprochen hypertrophiert; die Hypertrophie ist an der Ringmuskelschicht besonders auffallend. Pathologische Veränderungen der Nervenzellen im intramuralen Plexus, d.h. Auerbach'schen- und Meissner'schen Plexus, sind nicht zu finden. Um pathologische Veränderungen der Nervenfasern in intramuralen Fasern nachzuweisen, führte ich, zwecks vergleichender Untersuchung des Megakolon bei einem Falle ohne und einem Falle mit organischer Stenose, die modifizierte Cajal'sche und Marchi'sche gleichzeitig und in der gleichen w. o. im 2. Abschnitte ausführlich mitgeteilten Technik aus. Im Gegensatz zu denjenigen Fällen, in welchen sekundäre Degeneration der intramuralen Fasern gefunden wurde, war in diesem Falle keine Degeneration der Nervenfasern zu konstatieren. Daraus schliessen wir, dass Degenerationen der Nervenzellen und -fasern bei Dilatation und Hypertrophie des Colon infolge von organischer Stenose nicht zustande kommen, d.h. der gestaute Inhalt und die Zerfallsprodukte im S. romanum verursachen zu Lebzeiten keine Degeneration der intramuralen Plexa. Hieraus ergibt sich, dass die Degeneration der intramuralen Nervenfasern bei dem im dritten Absatz erwähnten Falle eine sekundäre Degeneration nach dem Waller'schen Gesetze infolge von Läsion der postentzündlicher Narbenbildung am Mesosigmoideum sein muss, wie ich das w. o. bereits erwähnt habe.

Anhang: Die Fälle ohne Colondilatation, trotz abnorm langem Colon et Mesocolon besonders Sigmoideum et Mesosigmoideum.

Marfan behauptete über die Pathogenese der Hirschsprung'-

schen Krankheit, dass nur übermässige Länge und Schlingenbildung der Flexura sigmoidea angeboren und alles andere sekundäre Hinzukommnisse sind und diese seine Ansicht fand zahlreiehe Anhänger. v. Schuckmann und andere geben an, dass abnorm langes Mesenterium und sekundäre Schlängelung der Flexura sigmoidea die Ursache seien. Diese Theorie bildet einen Einwand gegen die Hirschsprung'sche Behauptung. Jedoch ist es möglich, dass das angeborene Megakolon vorhanden ist, weil im Megakolon nicht nur Dilatation des Colon selbst, sodern auch Dilatation des ganzen Rektums vorhanden ist, wie beim Neugebauer'schen Fall, in dem angeborenes Megakolon anzunehmen ist. Insofern das angeborene Megakolon ohne organische Passagestörung Hirschsprung'sche Krankheit benannt wird, kann man das Megakolon infolge von organischer Passagestörung nicht in gleicher Weise benennen. Das letztere hat je nach der durch die organischen Passagestörung hervorgerufenen Ursache seine besondere Krankheitsbezeichnung. Ueberdies dürfen wir die Tatsache nicht übersehen, dass angeborene Länge und Schlingenbildung ohne Dilatation bei Erwachsenen oder im hohen Alter öfters gefunden wurden. (s. unten.) Also kann man die Pathogenese und das Wesen der Hirschsprung'schen Krankheit nicht klären. Da ich häufig angeborener Länge und Schlingenbildung ohne Dilatation bei Erwachsenen oder in hohem Alter begegnete, so will ich hier zum Zwecke der Klärung der Pathogenese und des Wesens des Megakolons eine nähere Beschreibung folgen lassen.

1) Patient: K. Fukami. 67 jähriger Mann.

Hauptklage: Bauchschmerz und Verstopfung.

Vorgeschichte und jetziges Leiden: Er war eigentlich stets gesund. Seit seinem 25. Jahre hatte er zeitweise dumpfe Schmerzen in der Umgebung des Nabels, welche etwa einen Monat lang dauerten. Die Schmerzen wurden zeitweise ziemlich heftig und nach dem Rücken ausstrahlend. Diese Schmerzen traten spontan zurück, dann jedoch ohne erkennbare veranlassende Momente wieder auf. Der heftige Schmerz wurde durch Handdruck gegen die Bauchdecke etwas gelindert. Seit seinem 67. Jahre sind die Schmerzen dauernd vorhanden.

Zeitweise bemerkte er einen bald auftretenden bald verschwindenden Tumor im Bauche. Seit Krankheitsbeginn hat er Verstopfung. Operationsbefund: Am 28. August, 1919. Unter allgemeiner Narkose Laparotomie in der Mittellinie. Das Coecum, Colon sigmoideum, Mesocoecum und Mesosigmoideum sind abnorm lang. Das Mesosigmoideum konnte man leicht etwa 20 Cm. aus der Bauchhöhle herausziehen. S. romanum teilweise geschlängelt. Dilatation und Hypertrophie des Colon und Narbenbildung am Mesenterium waren nicht zu finden. Coecopexie nach Wilmus, Resektion des S. romanum und End zu End-Anastomose. Bauch-

wandnaht. Reaktionsloser Verlauf. Heilung, Heute hat Patient noch zeitweise ziehende Bauchschmerzen. Stuhlgang ist regelmässig, jeden Tag vorhanden.

2) Patient: K. Ueda. 41 jähriger Mann.

Hauptklage: Bauchschmerz und Verstopfung

Vorgeschichte und jetziges Leiden: Seit Kindheit neigt er zu Verstopfung. Vor etwa 5 jahren litt er an ziehenden Schmerzen im Epigastrium und in der unteren Partie des Bauches, welche ohne Zusammenhang mit dem Essen auftraten, und bald heftiger bald dumpfer waren. Die Schmerzen dauerten bis heute, wurden durch Handdruck gegen die Bauchdecken gelindert.

Operationsbefunde: Am 9. Dezember 1921. In Lokalanaesthesie Laparotomie in der Mittellinie. Die Mobilisierung der Coecums ist gering, dagegen ist S. romanum hochgradig beweglich, sodass man das S. romanum etwa 20 Cm. aus der Bauchhöhle herausziehen kann. Ganzes Colon, besonders S. romanum und Mesosigmoideum abnorm lang. Befunde, wie Torsion, Abknickung, Dilatation und Hypertrophie sowie Narbenbildung am Mesenterium sind nicht zu finden. Raffung des Mesosigmoideums. Bauchwandnaht.

Verlauf: Nach der Operation an Noma gestorben.

3) Patientin: Harada. 65 jähriger Frau.

Hauptklage: Bauchtumor und Diarrhoe.

Vorgeschichte und jetziges Leiden Vor etwa zwei Jahren hatte sie dumpfe diffuse Bauchschmerzen und Kollern. Nach einem Jahr bekam sie plötzlich Diarrhoe, welche ziemlich hartnäckig war, und durch Adstrigentia nicht zum Stillstand gebracht werden konnte. Dabei bemerkte sie eines Tages einen Tumor im Bauche. Die ziehenden Bauchschmerzen waren zeitweise äusserst heftig.

Operationsbefunde: Am 28. Juni 1922. Laparotomie in der Mittellinie in Lokalanaesthesie. Das ganze Colon ist abnorm lang. Hie und da befinden sich pericolitische Verwachsungen, wodurch das S. romanum etwas abgeknickt ist. Mesenterium besonders Mesosigmoideum äusserst lang. Dilatation und Hypertrophie des Colons sind nicht zu finden. Am Mesosigmoideum befindet sich eine grau-weisliche, dünne, flächenhaft radiär verbreitete postentzündliche Narbe, wie bei dem im zweiten Absatze beschriebenen Falle. Diese Narbe verbreitet sich nicht entsprechend dem Ramus colicus plexus sacralis, des Sakralautonomen zum Dickdarm. Nach Ablösung der Verwachsungen Bauchwandnaht.

Verlauf: reaktionslose Heilung.

Die oben näher bezeichneten 3 Fälle überblickend, finden wir abnorme Länge des S. romanum sowie des Mesosigmoideums und Schlingenbildung der Flexura sigmoidea ohne Dilatation und Hypertrophie. Weil solche Fälle, die bis zur Zeit des Erwachsenseins oder hohen Alters keine Dilatation und Hypertrophie des Colon zur Folge haben, kann man die Marfan'sche Lehre nicht annehmen. Besonders ist ein Gegenbeweis gegen die Marfan'sche Lehre, dass beim dritten Falle Schlingenbildung infolge von pericolitischen Verwachsungen besteht, welche nicht

so hochgradig ist, um das Darmlumen völlig zu schliessen, die aber keine Dilatation oder Hypertrophie des Colon verursachte. Es ist besonders isteressant, dass beim dritten Falle keine Dilatation und Hypertropeie zustande kommen, trotzdem die postentzündliche Narbe, wie im dritten Absatz näher bezeichnet, sich vorfindet.

Diese Tatsache ist nicht zu übersehen. Beim dem oben näher beschriebenen dritten Falle befindet sich die postentzündliche Narbe am Mesosigmoideum, nicht entsprechen dem „ Ramus colicus plexus sacralis; dagegen liegen die Narben bei dem im zweiten Absatz erwähnten Fälle genau entsprechend jenem Nerven. Wenn die postentzündlichen Narben am Verlaufe des Sakralautonoms zum Dickdarm liegen, so rufen sie Dilatation und Hypertrophie des betreffenden Darmabschnittes hervor, dagegen wenn dem nicht so ist, kommen keine Veränderungen am Dickdarm zustande, wie beim oben näher erwähnten dritten Falle. Aus dieser Tatsache kann man schliessen, dass die Läsion der zum Dickdarm sich hinziehenden Nerven infolge der postentzündlichen Narben am Mesosigmoideum die Ursache des Megakolon ist.

4) Zusammenfassung.

Ich stellte bei meinem Falle von echter Hirschsprung'scher Krankeit durch klinische, besonders Operationsbefunde, sowie die am resezierten Dickdarm ausgeführten pathologisch-anatomisch-histologischen Untersuchungen fest, dass mein Fall ganz das gleiche Krankheitsbild wie das der Hirschsprung'schen Krankheit darbietet, dass jedoch die Pathogenese eine gänzlich andere ist. In meinem Fall ist die für die Hirschsprung'sche Krankheit charakteristische Dilatation und Hypertrophie des Colons keine angeborene. Angeboren ist nur eine Innervationsstörung des Sakralautonoms. Die Folge davon ist eine Tonusverminderung und die Störung der Defäkatiosbewegung. Jedoch kann die Colon-muskulatur mittels des intakt gebliebenen Auerbach'schen Plexus die Peristaltik hervorrufen. (Vergleiche meine letzten Arbeit und die Experimente w. u.). Daraus resultieren die Dilatation und Hypertrophie des Colon besonders des S. romanum.

Ich glaube, dass es mir gelungen ist die Pathogense des Megakolon bei Erwachsenen, welches ein der Hirschsprung'schen Krankheit ganz gleiches Krankheitsbild darbietet durch klinische Beobachtung und histologische Untersuchungen aufzuklären. Meine Fälle von Megakolon bei Erwachsenen müssen durch Läsion des sakralautonomen Nerven zum Dickdarm infolge von postentzündlicher Narbenbildung am Mesenterium verursacht wordensein, weil ich an der dilatierten und hypertrophierten Wand des S. romanum die sekundäre Degeneration der Nervenfaser nach dem Waller'schen Gesetze mittels der Marchi'schen Methode nachweisen konnte. Auf Grund dieses Nachweises halte ich dafür diese Erkrankung nicht mehr als Hirschsprung'sche Krankhit zu bezeichnen, pathogenetisch tatsächlich nicht um eine solche handelt.

Auch Megakolon infolge von organischer Passagestörung ist von Hirschsprung'schen Krankheit gänzlich verschieden. Da ich einem seltenen Falle von Megakolon infolge von dysenterischer Rektumstenose begegnete, so untersuchte ich vergleichend mit der Hirschsprung'schen Krankheit und der sog. idiopathischen Dilatation und Hypertrophie des Colon. Dabei haben wir erfahren, dass man die toxische sekundäre Degeneration der intramuralen Nervenfasern durch die Marchi'sche Methode nicht darstellen kann, dagegen die sekundäre Degeneration nach dem Waller'schen Gesetze infolge von postentzündlichen narbigen Läsionen der zum Dickdarm sich hinziehenden Nervenfasern durch diese Methode sehr wohl nachzuweisen ist.

Ferner begegnete ich Fällen, bei welchen abnorme Länge der Flexura sigmoidea et Mesosigmoideum und sekundäre Abknickung ohne Dilatation sowie Hypertrophie des Colon bei Erwachsenen oder in hohem Alter gefunden wurden. Ueberdies ist bei meinen Fällen klargestellt, dass die übermässige Länge der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideum die Hilfsmomente der eigentlichen Ursache werden können. Deswegen ist die Marfan'sche Lehre als Ursache der Hirschsprung'schen Krankheit besonders des Megakolon bei Erwachsenen nicht annehmbar.

Weiterhin wissen wir, dass wenn die postentzündliche Narbe am Mesosigmoideum der Verlaufsbahn des Ramus colicus plexus sacralis" genau entsprechend liegt, die

pathologische Veränderungen des Colon hervorrufen kann, andernfalls jedoch nicht.

3. Tierexperimente.

Wie im vorhergehenden Kapitel erwähnt, ergaben meine klinischen Beobachtungen und histologischen Untersuchungen dass das Megakolon durch Innervationsstörung des Dickdarmes, besonders des Sakralautonoms verursacht wird. Jedoch kann man die Pathogenese und das Wesen durch die Ergebnisse der klinisch-histologischen Untersuchungen allein nicht mit Sicherheit feststellen. Es ist notwendig, experimentelle Beweise zu erbringen, ob tatsächlich, wie wir erwarteten, die Läsion der zum Colon sich hinziehenden Nerven das Megakolon verursache. Besonders muss man den Entstehungsmechanismus des Megakolon durch Nervenläsion unbedingt exeperimentell beweisen. Zu diesbezüglichen experimentellen Untersuchungen ist es durchaus nötig, dass man die Innervationsverhältnisse des Dickdarmes genau kennt, welche durch meine bereits geführten experimentellen Untersuchungen aufgeklärt sind. Da ich die bisher unklar gebliebenen Innervationsverhältnisse des Dickdarmes besonders des Colon descendens et sigmoideum erforscht und schon im letzten Hefte veröffentlichte, will ich sie hier nicht nochmals beschreiben.

1) Versuch der Sympathikus-Durchschneidung.

Die zur unteren Partie des Dickdarmes besonders dem Colon descendens et sigmoideum sich hinziehenden Nerven sind einerseits der Sympathikus andererseits der Parasympathikus (Sakralautonom). Der Sympathikus verläuft gänzlich im Plexus mesentericus inferior, begleitet die Aeste der gleichnamigen Gefässe uud gelangt zum Colon descendens et sigmoideum. Dies sind schon bekannte Tatsachen. Daher versuchte ich erstens, ob oder welche Einflüsse durch die Sympathikus-Durchschneidung hervorgerufen werden.

Versuchsmethode. Als Material zum Versuche dienten Kaninchen und Hund. Das Kaninchen ohne Narkose und der Hund unter Aethernarkose wurden in der Mittellinie laparotomiert. Erstens mass man den dicksten Umfang des Colon descendens. Der Plexus mesentericus inferior wurde anatomisch präpariert, dann an der Peripherie oder mehr dem Centralteile zu gänzlich durchgeschnitten. Bei der Durchschneidung wurde der Nerven immer

1 bis 2 Cm. lang reseziert. Bauchwand wurde mit 2 oder 3 fachen Etagennähten völlig geschlossen. 2 bis 25 Tage nach der Durchschneidung des Nerven wurden die Tiere relaparotomiert, die Veränderungen des Colon descendens makroskopisch beobachtet, der dickste Umfang des Colon descendens mit demjenigen vor der Durchschneidung verglichen. Dann wurden die Veränderungen der Muskelschichten histologisch mittels Haematoxylin-Eosin-Doppelfärbung und der van Gieson'schen Methode durchmustert. (Siehe Tabelle.)

Tabelle 1.

「+」=positives Resultat der Dilatation, der Hypertrophie und Kotstauung.
「−」=negatives " " " " " " "

No. Tierarten	Körpergewicht (gr.) u. Datum	Tage der Beobachtung	Veränderungen am Colon descendens		
			Dilatation	Hypertrophie d. Muskulatur	Kotstauung
1. Kaninchen	1960 13/2 1919	2	−	−	−
2. Kaninchen	1500 17/2 1919	4	−	−	+
3. Kaninchen	1500 15/2 1919	7	−	−	−
4. Kaninchen	1450 20/2 1919	25	−	−	−
5. Hund	3500 15/2 1919	24	−	−	−
6. Hund	5000 8/2 1919	21	−	−	+

Die Ergebnisse sind kurz wie folgt:

Wie die Tabelle zeigt, wissen wir nun, dass beim Kaninchen und Hunde Veränderungen wie Verstopfung, Dilatation und Hypertrophie durch die Durchschneidung des Plexus mesentericus inferior während einer Beobachtung von 2 bis 25 Tagen nicht zustande kommen, d.h. die Sympathicus-

Durchschneidung verursacht auch nach 25 Tagen noch kein Megakolon.

2) Versuch der Sakralautonom-Durchschneidung.

Durch die Ergebnisse des ersten Versuches wurde klar gestellt, dass das Megakolon durch die Sympathikus-Durchschneidung nicht verursacht wird. Wenn dem so ist, so wäre jetzt festzustellen, welche Wirkungen die Sakralautonom-Durchschneidung auf das Colon hervorruft? In Bezug auf diese Frage vesuchte ich die Sakralautonom-Durchschneidung an verschiedenen Stellen. Bisher war die anatomische Verlaufsbahn des Sakralautonomes zum Dickdarm gänzlich unklar, es war nur klar, dass der Sakralautonom mit den Sakralnerven verläuft. Daher versuchte ich die Sakralnerven-Durchschneidung und Atropinklystier zum Zweck von Endigungslähmung des Sakralautonoms der Darmwand. Später konnte ich die Verlaufsbahn des Sakralautonoms zum Dickdarm bei Mensch, Affe und Hund entdecken, und die Innervationsverhältnisse mittels verschiedener Versuche klarstellen. (s. meine letzte Mitteilung). Danach habe ich den Durchschneidungsversuch dieser Verlaufsbahn an verschiedenen Stellen vorgenommen. Es spielen die Versuche, welche vor der Entdeckung der Verlaufsbahn und der Feststellung der Innervationsverhältnisse des Sakralautonoms am Dickdarm ausgeführt worden sind, in Bezug auf die Pathogenese des Megakolon direkt keine grosse Rolle. Jedoch sind sie zur Feststellung der Einflüsse am Dickdarm infolge experimenteller Sakralautonom-Lähmung an verschiedenen Stellen nötig. Daher will ich diese Versuche hier beschreiben.

a) Lähmungsversuch der Sakralautonomendigung an der Dickdarmwand.

Versuchsmethode.

Als Material dienten Kaninchen. Beim Kaninchen wurde 0,05 % ige Atropinum-sulfuricum-Lösung 2 mal jeden zweiten Tag in das Colon descendens je 15 ccm. als Klystier ausgeführt; nach 7 bis 8 Tagen wurden die Tiere laparotomiert und die Veränderungen am Colon makroskopisch beobachtet.

Die Ergebnisse der einzelnen Versuchsfälle sind aus der Tabelle ersichtlich.

Tabelle 2.

Datum: 14/3 1919

positives Resultat = [+]
negatives Resultat = [−]

No. d. Versuchskaninchen, Körpergewicht (gr.)	Tage d. Beobachtung	Veränderungen am Colon descendens		
		Dilatation	Hypertrophie	Kotstauung
1. 1370	8	+	−	+
2. 1440	7	+	−	+
3. 1600	8	+	−	−
4. 1700	7	−	−	−

Die Resultate sind kurz wie folgt.

Beim Kaninchen verursacht eine bestimmte Menge von Atropinum sulfuricum-Lösung mittels Klystier im Colon descendens Verstoptung und Dilatation des Colon descendens. Es ist dabei möglich, dass die Atropin-lösung nicht nur auf die Endigung des Sakralautonoms sondern auch auf die Endigung des Sympathikus sowie der Muskelfasern lähmend einwirkte. Ueberblickt man den oben erwähnten Sympathikus-Durchschneidungsversuch und die in letzter Mitteilung berichteten Versuche, die Einflüsse der verschiedenen Medikamente auf den intramuralen Plexus des Colon festzustellen, so ist es höchstwahrscheinlich, dass die Ursache der Veränderungen des Colon bei den oben näher bezeichneten Versuchen die Lähmung der Sakralautonom-Endigung ist.

b) Sakralnerven-Durchschneidung.

Versuchsmethode. Als Material dienten Hunde. Die Hunde wurde unter Aethernarkose in der Mittellinie laparatomiert, und der dickste Umfang des Colon descendens gemessen. Der erste bis dritte Sakralnerv wurden sorgfältig anatomisch präpariert, und eine gewisse Strecke einseitig oder beiderseitig reseziert, dann die Bauchwandwunde mit 2 oder 3 facher Etagennaht völlig geschlossen. Nach einer gewissen Anzahl von Tagen wurde der Hund rela-

parotomiert. Die Veränderung des Colon descendens wurde mit dem Befunde vor der Nerven-Durchschneidung vergleichend festgestellt, die Wandmuskulatur des Colon descendens hauptsächlich mittels Haematoxylin-Eosin-Doppelfärbung histologisch durchmustert.

Die einzelnen Versuchsfälle sind aus der Tabelle ersichtlich.

Erklärung der Tabelle 3.

Das Zeichen, „+", bedeutet positives Resultat, „—" negatives Resultat. Die Zahl unterhalb des Zeichens bedeutet den Dilatationsgrad, u.z. in einer Zahl des Vielfachen. Der Dilatationsgrad wird folgendermassen bezeichnet: unter 2 Mal- Dilatation mit „+", 2 Mal- Dilatation mit „++", über 2 Mal mit „$\overset{+}{++}$". Da bei die Bezeichnung des Kotstauungsgrades schwer die Grenze zu bestimmen ist, so bezeichne ich nur die auffallende Kotstauung mit dem Zeichen „+". Bei dritten und vierten Versuchsfall wurde die Operation an demselben Hunde mehrmals vorgenommen. Datum: Tage der Durchschneidung des Nerven.

Tabelle 3.

No. des Hundes Körpergewicht (k.g.) u. Datum	Durchgeschnittene Sakralnerven	Tage nach der Durchschneidung	Makroskopische Veränderung des Colon		Mikroskopische Veränderung der Wandmuskulatur	
			Dilatation	Kotstanng	Hypertrophie	Atrophie
1. 7.4 9/3 1919	beide I. u. II.	14	+ 1.6	+		
2. 7.5 9/3	linke I. u. II.	7	+ 1.3	+		
3. 7.5 12/3	linke I. u. II.	11	+ 1.4	+		
3.		55	—	—		
3. 18/5	rechte I. u. II.	6	++ 2.0	+		
3.		49	—	—		
4. 7.5 12/3	linke I. II. u. III.	11	+ 1.3	+		
4.		55	—	—		
4. 6/5	rechte I. II. u. III.	12	++ 2.0	+	+	—
5. 5.6 27/5	beide I. u. II.	33	—	—	—	—
6. 5.0 27/5	beide I. II. u. III.	100	$\overset{+}{++}$ 2.3	+	+	—
7. 5.0 29/5	beide I. u. II.	28	—	—	—	—
8. 4.0 29/5	beide I. u. II.	20	—	—	—	—
9. 5.5 22/6	beide II. I. u. III.	100	$\overset{+}{++}$ 2.5	+	+	—

Die Ergebnisse der Versuche sind kurz wie folgt:

Bei der einseitigen Durchschneidung der Sakralnerven kommt die Verstopfung und Dilatation des Colon descendens vorübergehend zustande, u. z. gehen diese Veränderungen nach einer bestimmten Zeitdauer spontan zurück. So ist es begreiflich, dass bei der einseitigen Sakralnerven-Durchschneidung die gestörte Funktion des Colon descendens durch die andere gesunde Seite der Sakralnerven kompensatorisch ausgeglichen wird.

Bei der doppelseitigen ersten und zweiten Sakralnerven-Durchschneidung ist die Funktionsstörung des Colon descendens vorübergehend. Aus diesem Ergebnis schliessen wir, dass die gestörte Funktion des Colon descendens durch den dritten Sakralnerven kompensiert wird. Bei doppelseitiger 1. 2. und 3. Sakralnerven-Durchschneidung sind die Veränderung, z. B. hartnäckige Verstopfung Dilatation und Hypertrophie des Colon, nicht vorübergehend, sondern dauernd vorhanden; der Hund stirbt schliesslich. Aus diese Ergebnissen ist ersichtlich, dass der Sakralautonom in den ersten und zweiten sogar dritten Sakralnerven verläuft. Aus der beiderseitigen Durchschneidung der ersten, zweiten und dritten Sakralnerven resultiert dasselbe Krankheitsbild, wie wir es beim Megacolon vor uns haben, und die dabei bestandene Blasenlähmung ist ähnlich wie in dem Fall Yamane von sog. idiopathischer Dilatation und Hypertrophie des Colon.

c) sog. N. pelvicus-Durchschneidung.

Wenn man es ermöglicht nur die Verlaufsbahn des Sakralautonoms zum Dickdarm zu durchschneiden, so wird man noch erheblich zuverlässigere Resultate als die der obigen Versuche erhalten. Nachdem ich die Verlaufsbahn des Sakralautonoms zum Dickdarm entdeckt habe, habe ich biese an verschiedenen Stellen durchschnitten. Die sakralautonomen Nervenfasern zum Colon verlaufen sämtlich im sog. N. pelvicus. Also habe ich den sog. N. pelvicus an verschiedenen Stellen durchschnitten.

Versuchsmethode: Wie bei dem oben näher beschriebenen Versuche wurde der Hund laparotomiert, der sog. N. pelvicus sorgfältig anatomisch präpariert und dieser Nerv an der Stelle,

wo er aus dem Sakralnerven entspringt, oder an der Eingangsstelle am Colon descendens durchschnitten. Bei der Durchschneidung wurde der Nerv etwa 1 cm. lang reseziert. Nach Blutstillung wurde die Bauchwandwunde durch 2 oder 3 fache Etagennaht völlig geschlossen. An einen bestimmten Tage wurde der Hund relaparotomiert, die Veränderungen des Colon descendens einerseits makroskopisch mit dem Befunde vor der Durchschneidung vergleichend festgestellt, anderseits histologisch untersucht. Als histologische Untersuchungsmethode dienten einerseits für die Veränderung der Muskulatur und Schleimhaut, z. B. Hypertrophie, hyaline Degeneration, fettige Degeneration, Pigmentierung und Atrophie der Muskelfasern, die Haematoxylin-Eosin-Doppelfärbung, die van Gieson'sche Methode, die Sudan 3-färbung und das ungefärbte Präparat, anderseits für die Veränderungen der Nervenzellen und- fasern im intramuralen Plexus hauptsächlich die Thioninfärbung, die modifizierte Cajal'sche und Marchi'sche Methode auf Zelloidin und Paraffinschnitten.

(1) Versuchsfälle, bei welchen der sog. N. pelvicus an der vom Sakralnerven entspringenden Stelle beiderseitig durchschnitten wurden.

Je nach der Rasse des Hundes zeigt der N. pelvicus zum Dickdarm zwei verschiedenen Typen der Verlaufsbahn. (s. meine letzten Mitteilung.) Die japanische Rasse, mit kurzer aufrecht stehender Ohrmuschel bezeichne ich als japanischer Hund. Die europäischen Rasse mit langer, herabhängender Ohrmuschel bezeichne ich als europäischen Hund.

1) No. 12. japanischer Hund. Körpergewicht 8 Kg.

Am 23. August 1919 wurde der N. pelvicus beiderseitig durchgeschnitten. Danach litt der Hund Verstopfung. Nach 100 Tagen wurde der Hund relaporotomiert, das Colon descendens war 2 1/2 Mal dilatiert, und es fand sich eine ungeheuere Masse von gestautem Kote vor. Die Wand muskulatur war hypertrophiert, besonders auffallend am Ringmuskel. Hyaline Degeneration sowie Atrophie der Muskelfasern war nicht zu finden.

2 No. 13. europäischer Hund. Körpergewicht: 4,5 Kg.

Am 28. August 1919, wurde der N. pelvicus wie bei dem Hunde No. 13. durchschnitten. Danach bekam er Verstopfung, welche aber nach 2 Wochen spontan zurücktrat. Nach 100 Tagen wurde er relaparotomiert, dabei fand sich keine Veränderung am Colon descendens, weder bei makroskopischer Beobachtung noch bei histologischer Durchmusterung.-Warum sind nun die Resultate entgegengesetzt, trotzdem ich bei diesem Fall ganz dieselbe Nerven-durchschneidung wie beim Hunde No. 12. ausgeführte? Zur Lösung dieser Frage führte ich eine anatomische Präparation des geschnittenen N. pelvicus nach dem Narkosentode aus. Dabei fand ich Folgendes. Bei der europäischen Rasse, teilt sich der N. pelvicus von

Anfang an in zwei Aeste. Der Ast, der von dem ersten und zweiten Sakralnerven ausgeht, gelangt hauptsächlich an die Blase, während der andere, welcher aus dem zweiten und dritten Sakralnerven hervorgeht, sich nach der lateralen Fläche des untersten Abschnittes des Colon descendens hinzieht, wo er einen Nervenplexus bildend, unter Begleitung eines kleinen Gefässes in die Darmwand eindringt und sich im ganzen Colon descendens verbreitet. Dabei war also der erste Ast des N. pelvicus nicht durchschnitten, während der zweite Ast völlig durchschnitten worden war. Also hätte die gestörte Bewegung des Colon descendens durch die Funktion des in diesem ersten Ast verlaufenden sakralautonomen Nerven sich kompensatorisch wieederhergestellt.

3) No. 14. europäischer Hund. Körpergewicht: 7 Kg.

Am 30. Januar, 1920, wurden alle Aeste des N. pelvicus, welche von dem 1. 2. und 3. Sakralnerven ausgehen, vom Sakralnerven bis zum „Ganglion paracolicum" (s. meine letzte Mitteilung) beiderseitig reseziert. Danach hatte der Hund hartnäckige Verstopfung. Nach 24. Tagen wurde der Hund relaparotomiert. Das Colon descendens war etwa auf den doppelten Umfang dilatiert, und die Kotstuung äusserst auffallend. Die einzelne Muskelfasern waren mikroskopisch hypertpophiert, besonders war die Hypertrophie der Ringmuskelschicht auffallend. Veränderungen wie fettige Degeneration, hyaline Degeneration, Pigmentierung und Atrophie der Muskelfasern waren nicht zu finden. Die Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus hatten sich mittels Thionin-färbung elektiv dargestellt, und zwar erscheinen die Kerne blassblau und die Granula (Tigroid) scharf und dunkelblau mit violettem Ton, d.h. in ganz normaler Struktur. Bei dem mittels Marchi'scher Methode gefärbten Präparate fand ich im Auerbach'schen Plexus und zwischen den einzelnen Muskelfasern hellgelb gefärbte Nervenfasern, und Anhäufung schwarzgefärbter Schollen und Klumpen, welche teilweise streptococcenartige Anordnung entsprechend dem Verlauf der Nervenfasern zeigten, d.h. die sekundäre Degeneratin nach dem Waller'schen Gesetze. Die reichlichen hellgelb erscheinenden Fasern sind intakt gebliebene Nervenfasern.

4) No. 20. europäischer Hund. Körpergewicht: 20 Kg.

Am 7. Oktober 1920 wurde das „Ganglion paracolicum" beiderseitig exstirpiert. Nach 5 Tagen wurde er relaparotomiert; das Colon descendens war 11/2 Mal dilatiert. Veränderungen an der Muskelschichten waren mikroskopisch nicht zu finden. Die degenerierten Nervenfasern verhielten sich wie beim Hunde No. 19.

5) No. 21. europäischer Hund. Körpergewicht: 23 Kg.

Am 15. März, 1920, wurde der Hund in gleicher Weise wie beim Hunde No. 19. operiert. Nach 14 Tagen wurde er relaparotomiert; das Colon descendens war 1/2 Mal dilatiert, darin ungeheure Kotmasse stagniert, welche steinhart eindickt war, die Muskulatur des oberen Teil der Dilatation deutlich hypertrophiert.

(2) Durchschneidung des N. pelvicus an der Eintrittsstelle in das Dickdarmrohr.

1) No. 11. europäischer Hund. 8 Kg.

Am 21. August 1919 wurde der Nerv durchnitten, nach 36 Tagen wurde relaparotomiert. Die Veränderungen des Colon descendens sind gleich wie beim Hunde No. 19.

Tabelle 4. j=japanischer Hund
e=europäischer Hund

No. u. Rasse Versuchungshunde	Körper-Gewicht (kg)	Tage nach d. Durchschneidung	Makroskopische Veränderung d. Colon		Mikroskopische Veränderung der Wand des Colon descendens					
			Dilatation	Kotstauung	Fettige Degeneration	Hyaline Degeneration	Pigmentierung	Hypertrophie	Atorophie	Degeneration d. Intramnral-Fasern
12 j	8.0	100	+ ++	+		—		+	—	
13 e	4.5	100	—	—		—		—	—	
14 e	7.0	100	—	—		—		—	—	
19 e	10.0	24	++	+	—	—	—	+	—	+
20 e	20.0	5	+	+	—	—	—	—	—	+
21 e	23.0	14	++	+	—	—	—	+	—	

Die Bedeutung der Zeichen in der 4. Tabelle siehe 3. Tabelle.

2) No. 15. japanischer Hund. Körpergewicht 7 kg.

Am 2. november, 1919 wurde der Hund wie Hund No. 11. operiert, nach 100 Tagen relaparotomiert. Die Veränderungen des Colon desoendens sind gleich mit denjenigen des Hundes No. 11.

3) No. 16. europäischer Hund. Körpergewicht: 7 Kg.

19 Tage nach der Nerven-durchschneidung wurde der Hund relaparotomiert. Die Veränderungen des Colon descendens sind gleich denjenigen des Hundes No. 19. Da dieser Fall schon zu einem anderen Zwecke in meiner letzten Mitteilung beschrieben wurde, so brauche ich hier nicht näher darauf einzugehen.

4) No. 17. japanischer Hund. Körpergewicht: 5. 6 Kg.

Am 5. Dezember 1919 wurde der Nerv durchschnitten. Nach 70 Tagen wurde der Hund relaparotomiert. Die Veränderungen am Colon descendens sind gleich denjenigen des Hundes No. 19.

5) No, 18. japanischer Hund. Körpergewicht: 10 Kg.

Am 30. Januar 1920 wurde der N. pelvicus wie in der Regel durchschnitten, nach 36 Tagen wurde relaparotomiert. Dabei fand ich keine Veränderungen am Colon descendens, jedoch konnte ich die sekundär degenerierten intramuralen Nervenfasern (nach dem Waller'schen Gesetze) mittels der Marchi'schen Methode nachweisen. Das negative Resultat dieses Falles beruht auf dem Zurückbleiben des sakralautonomen Nerven bei der Durchschneidung.

Die Ergebnisse sind kurz wie folgt.

Durchschneidung des N. pelvicus vor oder hinter dem „Ganglion paracolicum" der prae-oder postganglionären Fasern beim Hunde, ruft Veränderungen wie Verstopfung, Dilatation und Hypertrophie des Colon descendens hervor. Wenn ein Teil des N. pelvicus bei der Durchschneidung zurückgeblieben ist, so treten Verstopfung und Dilatation des Colon descendens nur vorübergehend auf. (wie beim No. 13. 14. und 18. Hund).

Also konnte ich experimentell feststellen, dass Durchschneidung der zum Dickdarm sich hinziehenden sakralautonomen Nerven beim Hunde ganz dieselben Symptome und pathologischen Veränderungen hervorruft, wie die des Megakolon beim klinischen Falle sind. Bei der Durchschneidung des N. pelvicus sind die sekundären Degenerationen der intramuralen Fasern besonders im Auerbach'schen Plexus und in den Muskelschichten nach dem Waller'schen Gesetze nachweisbar, jedoch sind reichliche noch intakt gebliebene inramurale Fasern zu finden. Dabei sind die weder pathologische Veränderungen der intramuralen Ganglienzellen noch Degeneration-

Tabelle 5.

No. u. Rasse d. Hundes	Körpergewicht (k. g.)	Tage nach d. Durchschneidung	Makroskopische Veränderung d. Colon		Mikroskopishe Veränderung der Wand des Colon descend ns					
			Dilatation	Kotstaung	Fettige Degeneration	hyaline Degeneration	Pigmentierung	Hypertrophie	Atrophie	Nerven Degeneration
11 e	8.0	3.6	+ +	+		—		+	—	
15 j	10.7	100	+ +	+		—		+	—	
16 e	7.0	19	+ +	+	—	—	—	+	—	+
17 j	5.6	70	+	+		—		+	—	
18 j	10.0	36	—	+		—		—	—	+

Die Erklärungen der Tabelle sind dieselben wie bei der 4. Tabelle.

szeichen der Muskelschichten, z. B. fettige-, hyaline Degeneration, Pigmentierung, Atrophie der Muskelfaser nachweisbar.

3) Durchschneidung der beiden Nervensysteme.

Aus den obigen Versuchen geht klar hervor, dass die Durchschneidung des sakralautonomen Nerven Verstopfung sowie Dilatation und Hypertrophie des Colon descendens hervorruft, dagegen die des Symathikus sich ganz entgegengesetzt verhält. Also muss es naturlich sein, dass bei der Durchschneidung der beiden Nervensysteme dieselbe Veränderungen wie die bei der obigen Versuche ausrufen werde. Ich habe an zwei Hunden die Durchschneidungsversuche der beiden Nervensysteme ausgeführt, und dieselben Resultate wie in den vorhergehenden Versuchen erhalten. Diese Versuche habe ich in ihren Einzelheiten schon veröffentlicht.

4) Zusammenfassung.

Aus der klinischen Beobachtung und histsologischen Untersuchung des Megakolon bei Erwacksenen und beim Kinde schliesse ich, dass das Megakolon durch Innervationsstörung der Dickdarmnerven besonders des sakralutonomen Nerven hervorgerufen wird. Zum experimentellen Beweise dieser Vermutung führte ich erstens den Sympathicus-Durchschneidungsversuch beim Hunde und Kaninchen aus ; jedoch waren die Resultate negativ. Also stellte ich den zweiten Versuch an, bei welchem zum Zwecke von Schädigung des sakralautonomen Nerven in der Dickdarmwand ein Klystier mit einer bestimmten Menge Atropinlösung dem Kaninchen gegeben wurde. Dabei resultierten Verstopfung und Dilatation des Colon descendens.

Aus diesen Ergebnissen allein kann natürlich die Pathogenese nicht gut erörtert werden. Ich nahm daher einen dritten Versuch vor, bei welchem eine Unterbrechung der nervösen Verbindung zwischen Sakralmark und Colon descendens beim Hunde herstellte. Bei diesem Versuche resultierte Dilatation und Hypertrophie des Colon descendens. Aus diesem Ergebnisse kann man jedoch nicht näher feststellen, aus welcher Nervenschädigung die Veränderungen des Colon descendens hervorgerufen wurden. Schliesslich versuchte ich also die N. pelvicusdurchschneidung an verschiedenen Stellen. Daraus resultierte Verstopfung sowie Dilatation und

Hypertrophie des Colon descendens, d. h. dieselben Symptome und Veränderungen wie beim klinisch vorkommenden Megakolon.

Es ist eine bekannte Tatsache, dass die Erregung des N. pelvicus, in dem die sämtlichen sakralautonomen Nervenfasern verlaufen, die Bewegung des Colon descendens befördert. Es fragt sich nun, ob die Durchschneidung des die motorische Funktion befördernden Nerven Degeneration oder Atrophie des betreffenden Dickdarmmuskels zur Folge hat? Es kommt bei meinen Versuchsfällen tatsächlich keine Muskeldegeneration, z. B. fettige-, hyaline Degeneration, Pigmentierung und Atrophie der Muskelfasern am Colon descendens durch die Durchschneidung des N. pelvicus zustande; dagegen sind hypertrophierte Muskelfasern zu finden. Obgleich es zunächst scheint, als ob diese Tatsache einen Widerspruch bilde, finden wir doch einen Grund für die Entstehung dieser Erscheinung. Die extramuralen Fasern am Dickdarm enden teils direkt in den beiden Muskeln teils verbinden sich mit den Ganglienzellen des intramuralen Plexus, wie ich in meiner schon mitgeteilten histologischen Untersuchung klarstellte. Weiterhin versuchte ich schon vergleichend die Einflüsse der verschiedenen Medikamente, z. B. Pilokarpin, Atropin, Adrenalin, Eserin, auf die Dickdarmwände festzustellen. Und zwar waren in dem einen Falle die extramuralen Fasern intakt geblieben, wie ich sie im zweiten Falle durchschnitten hatte. Aus diesen Versuchen können wir schliessen, dass die Wirkungen der verschiedenen Medikamente bei beiden Versuchen ausser der Adrenalin-wirkung auf den Ringmuskel gänzlich gleich sind, d.h. bei gänzlicher Degeneration der extramuralen Fasern sind die durch oben bezeichnete verschiedene Medikamente erregbaren oder lähmbaren intakten intramuralen Fasern noch vorhanden, weshalb die Colonmuskulatur in normaler Weise, wie in den Kontroll-fällen, fungiert. Also können die Ganglienzellen des Auerbach'schen Plexus als automatisches, zugleich aber auch als trophisches Centrum fungieren (vergleiche meine pharmakologischen Versuche in den letzten Mitteilungen). Aus oben erwähntem Grunde zeigt die Colonmuskulatur nach der Sakralautonom-durchschneidung noch Peristaltik; Es geht aber natürlich dabei keine reflektorische dauernde Kontraktion

(Defäkationsbewegung) des Colon descendens (beim Hunde) oder des Colon sigmoideum (beim Menschen und Affen) vor sich. Da bei Störung der Defäkationsbewegung infolge von Sakralautonomdurchschneidung die Colonmuskulatur durch Erregung des intakt gebliebenen intramuralen (Auerbach'schen) Plexus zur Fortbewegung des Inhaltes übermässig bestrebt ist, so hypertrophiert als Folge davon, die Muskulatur. Aus oben erwähnten Gründen ist es kein Widerspruch, dass die Wandmuskulatur des Colon descendens et sigmoideum bei der Sakralautonomdurchschneidung nicht degeneriert sondern hypertrophiert. Es ist hierbei nicht zu entscheiden, ob die Ernährung der Dickdarmuskulatur ausschliesslich durch die Funktion des Auerbach'schen Plexus oder durch irgend eine andere Ursache, z. B. Sympathikus-wirkung garantiert wird. Diese Frage werde ich durch spätere Experimente zu lösen versuchen.

Was erklärt nun die Tatsache, dass bei meinem Versuchsfälle die Hypertrophie der Wandmuskulatur am oberen Abschnitte des hochgradig dilatierten Colon viel stärker ist als die der hochgradig dilatierten Partie? Der stagnierte Darminhalt dehnt mechanisch die Wand. Der mechanische Dehnungsreiz muss Defäkationsbewegung auslösen, jedoch kann dieselbe nach der Durchschneidung des sakralautonomen Nerven nicht mehr vor sich gehen. Also nimmt die Kotstagnation immer mehr zu, demgemäss wird die Wand gedehnt; schliesslich wird sie dünnwandig, wobei die einzelnen hypertrophierten Fasern häufig in dieser dünnwandigen Muskulatur nachweisbar sind. Die Muskulatur am oberen Abschnitte der hochgradig dilatierten Partie strebt übermässig zur Fortbewegung des Inhaltes wie bei der Stenose, demgemäss sie immer mehr hypertrophiert. Aus dieser Erklärung geht hervor, dass es sich um dieselben Veränderungen des Colon handelt, die bei meinen klinischen Fällen beobachtet wurden.

Bei oben erwähnten Versuchen konnte ich feststellen, dass die Innervationsstörung des Dickdarmnerven, besonders des sakralautonomen Nerven gänzlich gleiche klinische Symptome und pathologische Veränderungen hervorrufen, wie wir sie beim Megakolon in meinen klinischen Fällen beobachten.

4. Ueber die Pathogenese des Megakolons.

Ueber die Pathogenese der Erkrankung mit Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes stimmen die Ansichten der Autoren nicht überein, wie ich in der Einleitung bereits erwähnte. Im allgemeinen wird man das Megakolon als Hirschsprung'sche Krankheit bezeichnen, jedoch versteht man daunter nicht nur die Hirschsprung'sche Krankheit, sondern dem strengsten Begriffe nach auch gänzlich von der letzteren verschiedene Erkrankungen. Die Ursache der ungeheueren Dilatation des Colon ist nicht einfach, sondern verschiedenartig. Da das Wesen des Megakolon unklar ist, sind die Ansichten der einzelnen Autoren über die Pathogenese desselben auch mannigfaltig. Ueberblickt man die Literatur, so sieht man, dass häufig unter gleichen Krankheitsnamen die Pathogenese verschiedener Erkrankungen erörtert wurde. Ich begegnete verschiedenen Arten des Megakolon, und ich glaube, dass durch die Untersuchung der klinischen Fälle und die Tierversuche die Pathogenese und das Wesen des Megakolons klargestellt worden sind. Deshalb will ich jede Hypothese über die Pathogenese des Megakolons durch die Resultate der klinischen Untersuchungen und der Tierversuche kritisieren.

1) Hirschsprung behauptete angeborene Dilatation und Hypertrophie des Colon. Die Annahme hat zahlreiche Anhänger, wie in der Einteilung erwähnt. Es ist zwar richtig, dass die klinischen Symptome des Megakolons bald nach der Geburt zeitweise zum Vorschein kommen. Es ist möglich, dass ein angeborener partieller Riesenwuchs des Magendarmkanals vorhanden ist. Der Fall, den Neugebauer veröffentlichte, muss als angeborene Missbildung angenommen werden, d.h. Dilatation und Hypertrophie des Colon sowie des ganzen Rektums. Ueberdies gibt es auch Fälle, in welchen die Colonmuskulatur überall fast in gleichem Grade hypertrophiert; bei erworbenen Megakolon ist die Hypertrophie am oberen Abschnitte der stärksten Dilatation viel auffallender. Aus den oben erwähnten verschiedenen Gründen muss man das Vorkommen des angeborenen Megakolon anerkennen. Jedoch gibt es nicht nur ein Megakolon als angeborene Missbildung, wie die Hirschsprung'sche Krankheit, sondern auch ein ganz

andersartiges angeborenes Megakolon, da ich bei einem meiner klinischen Fälle angeborene Innervationsstörung des sakral-autonomen Nerven und sekundäre Dilatation und Hypertrophie des Colon, nachweisen konnte, was ich durch Experimente bestätigt fand. (s. obere Kapitel). Also muss man unter angeborenem Megakolon im weiteren Sinne nicht nur den angeboren Riesenwuchs sondern auch die angeborene Innervationsstörung und sekundäre Dilatation verstehen. Da Hirschsprung zum ersten Male die nach ihm behannten Krankheit beschrieb und angeborene Dilatation und Hypertrophie als Ursache annahm, so ist das erworbene Megakolon als Hirschsprung'sche Krankheit nicht zu bezeichnen, weil die Pathogenese gänzlich verschieden ist. Trotzdem bei angeborenem und erworbenem Megakolon sich ganz gleiche Krankheitbilder darbieten, sind wegen der verschiedenen Pathogenese zwei gänzlich verschiedene Erkrankungen anzunehmen.

2) Marfan und andere behaupten angeborene Länge und Schlingenbildung der Flexura sigmoidea mit oder ohne sekundäre Knickung, Voluvulusbildung bez. Klappenmechanik daselbst, und fanden zahlreiche Anhänger. Daneben nehmen Schuckmann und andere ein abnorm langes Mesenterium und sekundäre Schlängelung der Flexura sigmoidea an. Es ist in der Tat eine häufig vorkommende Tatsache, dass die abnorme Länge der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideum beim Megakolon gefunden worden. Jedoch bestehen Dilatation und Hypertrophie des Colon häufig ohne solche Veränderungen, wie sekundäre Knickung, Volvulusbildung bez. Klappenmechanik, z. B. beim Megakolon des Erwachsenen in 2. Kapitel. Ueberdies auch folgende Tatsache zu beachten: Obgleich die abnorme Länge der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideum mit sekundärer Abknickung infolge entzündlicher Verwachsung vorkommt, sind Dilatation und Hypertrophie am Colon descendens et sigmoideum nicht anzutreffen. Aus oben erwähnten zwei Gründen kann man die Marfan'sche Lehre zur Erklärung der Pathogenese des Megakolons bei verschiedenen Fällen nicht annehmen. Das Megakolon infolge von Ursachen wie sekundäre Abknickung, Volvulusbildung usw. ist vielmehr als Folgeerscheinung einer Art von Darmstenose zu betrachten, und demnach nicht die Hirschsprung'sche Krankheit oder das Megakolon in eigent-

lichen Sinne. Weiterhin kann die Abknickung der Flexura sigmoidea nicht primär, sondern als Folge der Dilatation durch das Gewicht der gestauten Kotmasse sekundär entstehen, wie bei meinem Fall-Kishihara. Jedoch muss man annehmen, dass die abnorme Länge der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideum als Hilfsmoment der Ursache des Megakolons dienen kann, wie ich bei meinem Falle-Tashiro nachweisen konnte.

3) Concetti behauptet angeborene Hypo- resp. Aplasie der Muscularis des letzten Dickdarmabschnitts und sekundäre Dilatation desselben. Bei den meisten Fällen des Megakolons findet sich Hypertrophie des Muscularis vor. Am dilatierten Abschnitte des Colon wird die Wand durch Dehnung durch die gestaute Kotmasse zeitweise verdünnt, doch atrophieren dieselben einzelnen Fasern nicht, sondern die hypertrophieren. Also ist der Concetti schen Behauptung entsprechende Fall als äusserst selten zu betrachten.

5) Ein schwacher Tonus der Colonmuskulatur infolge mangelhafter Innervation sollen nach Hawkin, Fitz, Lennander, Lunn und Bing die Fortbewegung des Darminhaltes erschweren und zwar Dilatation führen. Diese Hypoplasie ist weder durch klinische Beobachtungen noch durch histologische Befunde und experimentelle Beweise gestützt. Daher wurde sie bisher nicht berücksichtigt. Aus meinen klinischen und experimentellen Untersuchungen geht klar hervor, dass diese Hypothese nur teilweise richtig ist, und zwar stimmt sie mit meinem Falle-Kishihara zum Teil überein. Jedoch wird die Hirschsprung'sche Krankheit nicht nur durch die angeborene Innervationsstörung des Dickdarmes hervorrufen, sondern kommt sie auch als angeborene Missbildung, Dilatation und Hypertrophie des Colon, vor. Also passt die Bing'sche Annahme der Ursache der Hirschsprung'schen Krankheit nicht für jeden, sondern nur für einen ganz bestimmten Fall. Ueberdies habe ich aus klinischen und experimentellen Untersuchungen feststellen können, dass das erworbenen vorkommende Megakolon, welches durch Innervationsstörung besonders Läsion des sakralautonomen Nerven hervorgerufen wird, vorkommt, und dessen Entstehungsmechanismus erklärt. Daher muss der Begriff der Bing'schen Behauptung geändert werden.

6) Fenwik hat einen Spasmus des Sphinkter ani für die Aetiologie verantwortlich gemacht. Jedoch ist der Sphinkter-

krampf nicht ein notwendiges Symptom des Megakolon, weil die Fälle, die durch den Sphinkterkrampf kein Megakolon verursachen, häufig sind. Daneben ist der Sphinkterkrampf bei fast allen meinen Fällen des Megakolons nicht zu finden. Der Sphinkterkrampf ist meistens ein sekundäres Vorkommnis durch stetige Reize, z B. täglich ausgeführte Klystiere bei Megakolon usw. Also kann der Sphinkterkrampf eine allgemeine ätiologische Bedeutung nicht haben. Schreiber und Koeppe beschrieben die spastische Kontraktionsstenose nach Röntgen- und Rectoromanoskopischer Untersuchung als Ursache, jedoch fehlt hier der Nachweis, dass wirklich ein Megakolon vorlag. Es ist nicht anzunehmen, dass das meist träge Bewegung aufweisende S. romanum beim Megakolon spastische Kontraktion hervorrufen kann.

7) Schömaker und Göbell behaupten, dass die Valvulae rectales schwere Hindernisse für die Darmentleerung darstellen können. Der Beweis hierfür ist aber noch nicht einwandfrei erbracht.

8) Treves berichtete über angeborene mässige Verengerung des Dickdarmes als Ursache. Jedoch ist dieser Fall sicher sehr selten, vielmehr ist er als Darmstenose aufzufassen und nicht als Megakolon in eigentlichen Sinne. Also ist diese Hypothese als allgemeine Aetiologie jedenfalls nicht anzunehmen. Da sich die oben erwähnten verschiedenen Hypothesen hauptsächlich auf klinische Beobachtung, histologische Untersuchung und Obduktionsbefunde bei kindern gründen, so dienen sie nicht zur Aetiologie und Pathogenese des Megakolons in weiteren Sinne. Besonders fehlt also bisher keine bestimmte Erklärung und Feststellung der Aetiologie und Pathogenese des Megakolons bei Erwachsenen.

Aus obiger Auseinandersetzung ging hervor, dass die oben erwähnten verschiedenen Hypothesen als Aetiologie und Pathogenese der Hirschsprung'schen Krankheit nicht anzunehmen sind, ausser der Hirschsprung'schen Behauptung und der Bingsche Hypothese. Die Marfan'sche Lehre ist auch nicht als direkte Aetiologie des Megakolons zu betrachten, sondern betrifft nur Hilfsmomente der Aetiologie. Also muss man das Vorkommen der angeborenen Missbildung, nach Hirschsprung's Behauptung, sowie der sekundären Dilatation und Hypertrophie des

Colons infolge angeborener Innervationsstörung, nach Bing's Behauptung, bei angeborenem Megakolon bejahen, weil ich beide Hypothesen bei meinem klinischen Falle beweisen konnte. Welchen Nerven betrifft nun die Innervationsstörung? Da bisher über diese Frage keine Forschungen vorlagen, so habe ich die Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven mittels meiner klinischen und experimentellen Untersuchungen festgestellt. (s. in 2. und 3. Kapitel.) Wenn dies der Fall ist, ist es dann auch theoretisch möglich, dass die Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven angeboren vorkommt? Da die mangelhafte Entwicklung oder die Entwicklungshemmung eines Nervensystems vorkommen kann, so muss die angeborene Innervationsstörung ebenfalls möglich sein. Besonders fehlt der „Ramus colicus plexus sakralis" bei meinem Falle höchstwahrscheinlich und es lies sich von Geburt an niemals die Defäkationsbewegung durch verschiedene Reize hervorrufen. Aus dieser Tatsache können wir schliessen, dass es möglich ist, dass die mangelhafte Entwicklung des sakralautonomen Nerven vorkommt. Weiterhin muss ich folgende Möglichkeit der Entstehung der angeborenen Innervationsstörung hinzufügen. Es ist eine bekannte Tatsache, dass bei Rückenmarkserkrankungen eine angeborene krankhafte Veranlagung der später (meist Erwacksenseins) erkrankenden Bahnen, d. h. ein Krankheitsbild, wie bei der hereditären spastischen Spinalparalyse, vorkommt. Kann wohl der normal entwickelte Nerv am Dickdarm wegen einer angeborenen krankhaften Veranlagung später, beim Erwachsenen, erkranken? Dafür habe ich zwar keine Beweise am Megakolon bei Erwachsenen; daher kann ich keine bestimmte Behauptung aufstellen. Es handelt sich nur um meine theoretische Vermutung.

Die Dilatation und Hypertrophie des Colon bei Erwachsenen entstehen häufig durch eine organische Passagestörung des Colon. Jedoch sind die organischen Passagestörungen, z. B. Abknickung, Schlängelung, Volvulusbildung, bezw. Klappenmechanik usw., als eine art von Darmstenose zu betrachten; also ist die daraus resultierende Dilatation und Hypertrophie des Colon nicht als Megakolon zu bezeichnen, u.z. weichen diese Fälle sogar gänzlich vom Megakolon ab, da Fälle von Megakolon ohne organische Passagestörung vorliegen. Also muss das Megakolon infolge von organischer Passagestörung in die Reihe der

Darmstenose-erkrankungen eingereiht, d.h. nicht als echtes Megakolon angesehen werden. Was ist nun die Ursache des echten Megakolon beim Erwachsenen? Wie schon näher erläufert, werden die Aetiologie und Pathogenese durch die bisher veröffentlichten Hypothesen nicht erklärt. Deshalb stellte ich aus der klinischen und experimentellen Untersuchnng, wie schon erwähnt, fest, dass die Läsion des „Ramus colicus plexus sacralis," welcher durch die darüber liegenden postentzündlichen Narben beschädigt wurde, die Ursache ist. Diese postentzündliche, narbige Läsion ruft sekundäre Degeneration der intramuralen Fasern nach dem Waller,-schen Gesetze hervor. Also beruht die Entstehung des Megakolons beim Erwachsenen auf einer Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven.

Ueber die Ursache der erworbenen Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven sind verschiedene Möglichkeiten vorhanden. Aus meinen klinischen Fälle sind folgende klargestellt.

a) die postentzündliche Narbenbildung am Mesosigmoideum infolge von Dysentherie und sonstiger Pericolitis. (Fall-Yamane u.-Oda)

b) Narbenbildung am Mesosigmoideum infolge von mechanischer Entzündung, z. B. durch Reibung.

Bei der abnormen Länge der Flexura sigmoidea und Mesosigmoideum sieht man häufig grauweissliche narbige Flecke am Mesosigmoideum, welche meistens durch mechanische Reibung wegen der starken Mobilisierung und der gestauten Kotmasse hervorgerufen sind. Wenn diese Narben dem „Ramus colicus plexus sacralis" nicht entsprechen, so kommen keine Veränderungen am Colon zustande, wie der Fall-Harada zeigt.

Wie oben erwähnt, konnte ich also die Aetiologie und Pahtogenese des Megakolons beim Erwachsenen feststellen.

5. Der Zusammenhang zwischen Megakolon und habitueller Obstipation sowie „Lane's chronic intestinal stasis."

Die habituelle Obstipation wird meistens in zwei Kategorien, die atonische- und spastische Obstipation zerlegt. Daneben werden Dyschezie (proktogene Obstipation) und die Obstipation vom Ascendenstypus s. Typhlostase beschrieben. Die Pathogenese

und das Wesen der habituellen Obstipation werden meistens nach dem Befunde der Röntgen-untersuchung erörtert, doch sind sie heute noch nicht völlig klargestellt. Jedoch ist die habituelle Obstipation durch die klinischen Symptome als eine besondere Erkrankung zu betrachten. Obgleich bei der sogen. habituellen Obstipation hartnäckige Verstopfung besteht, kommen Veränderungen wie beim Megakolon, Dilatation und Hypertrophie des Colon sowie die daraus resultierende Bauchauftreibung, nicht vor, bei habitueller Obstipation der Stuhlgang durch Abführmittel oder Klystier herbeigeführt werden kann, dagegen beim Megakolon nicht. Dies sind die auffallenden Verschiedenheiten bei beiden Erkrankungen. Bei der Operation derjenigen Fälle, welche als Hauptsymptom nur harthäckige Verstopfung aufweisen, d.h. habituelle Obstipation, bemerkte ich häufig abnorme Länge des Mesenterium coecums, der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideums, aber keine Veränderung wie Dilatation und Hypertrophie des Colon. Ueberdies waren die meisten Fälle des Coecum mobile in unseren Klinik vor dem Bestehen der Bauchschmerzen als habituelle Obstipation hehandelt worden. Ferner beobachtete ich bei der Laparotomie der Darmkrankheiten häufig, dass bei abnormer Länge des Mesocoecum das Mesosigmoideum meist auch abnorm lang ist; dabei bestanden beim jeden Falle dieselben Symptome wie bei der habituellen Obstipation. Aus obiger Tatsache können wir den Satz ableiten, dass abnorme Länge der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideum dieselben Symptome wie bei habitueller Obstipation hervorruft. Daraus folgt, dass diese Veränderungen u. U. Ursache der habituellen Obstipation sind. Diese Vermutung ist theoretisch möglich. Der dabei vor sich gehende Mechanismus der Verstopfung ist folgendermassen denkbar: Beim Coecum-et S. romanum-mobile wird auf das Mesenterium durch ihre Mobilisierung ein Zug ausgeübt. Daraus werden die im Mesenterium verlaufenden sympathischen Fasern mechanisch gereizt; die Erregung der centrifugalen sympathischen Fasern wirkt auf die Colonbewegung hemmend, woraus Erschlaffung des Colon, und dann Verstopfung resultiert.

Betrachtet man nun den Zusammenhang zwischen Megakolon

und habitueller Obstipation, so ist die Verstopfung ein gemeinschaftliches Symptom, jedoch sind die Natur und Beschaffenheit der Verstopfung bei gänzlich verschieden, ja sogar sind auch die pathologischen Veränderungen gänzlich abweichend. Deswegen müssen diese beiden Erkrankungsformen als verschiedene Krankheiten aufgefasst werden. Wenn gewisse Fälle von habitueller Obstipation durch abnorme Länge der Flexura sigmoidea und des mesosigmoideum verursacht werden können, so kann eine derartige habituelle Obstipation zum Hilfsmoment der Aetiologie des Megakolons dienen.

Nach der Lane'schen Beschreibung versteht man unter den Symptomen der sog. „chronic intestinal stasis" (kink) hartnäckige Verstopfung und Intoxikationserscheinungen durch den gestauten Darminhalt, insbesondere neurasthenische Symptome. Auch beim Megakolon bestehen solche Symptome, jedoch sind die Aetiologie und Pathogenese der beiden Erkrankungen gänzlich verschieden. Am Coecum, der Flexura-hepatica, lienalis et sigmoidea bei Lane's chronic intestinal stasis findet man eine membranöse, strangartige oder ligamentartige Substanz. Dadurch wird das Colon nach mehreren Richtungen gezogen, wodurch die Bewegung des Colon gestört wird und die Stagnation des Darminhaltes resultiert. Beim Megakolon finden sich keine solchen pathologischen Veränderungen. Beim ersteren kommen Dilatation und Hypertrophie äusserst selten vor, welche nur in Fällen von Passagestörung infolge Abknickung sekundäre Vorkommnisse, d. h. als Veränderungen einer Art von Darmstenose zu betrachten sind, dagegen sind sie beim Megakolon stets vorkommende Veränderungen.

Also kann man aus den klinischen Symptomen „Lane's chronic intestinal stasis" als eine Art von habitueller Obstipation betrachten. Wenn bei „kink" scher oder habitueller Obstipation die Läsion des sakralautonomen Nerven infolge von postentzündlicher Narbenbildung die durch Mobilisierung des Colon und die gestauten Kotmasse mechanisch oder durch andere Ursache antsteht, ohne organische Passagestörung, (z.B. Abknickung), vorkommt, so kann sie zum Hilfsmomente der Ursache des Megakolons werden. Soweit jedoch klinische Beweise nicht vorliegen, sind die erwähnten Möglichkeiten nicht als Tatsachen hinzustellen.

Die erwähnten drei Erkrankungen haben ähnliche

klinische Symptome, welche jedoch nach genauer Beobachtung ziemlich verschieden sind, und deren Aetiologie und Pathogenese gleichfalls von einander abweichen.—Den Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen habe ich bereits erörtert.

6. Ueber das Wesen und Einteilung des Megakolons.

Die Erkrankungen von ungeheuerer Dilatation des S.-romanum werden von mehreren Autoren unter verschiedener Benennung, wie z. B. Hirschsprungsche Krankheit, idiopathische Dilatation und Hypertrophie des Colon, „neuropatic dilatation and hypertrophy" oder Megakolon veröffentlicht. Darunter versteht man nicht nur die Hirschsprung'sche Krankheit, sondern auch gänzlich andersartige Erkrankungen, soweit ich die Literatur überblicke. u.z. sind die Benennung der Krankheit und die Ansichten der Pathogenese der Erkrankungen, welche ein fast gleiches Krankheitbild aufweisen, ziemlich verschieden. Also kann man über das Wesen des Megakolon zunächst aussagen.

Was die Ursache der Dilatation des Colon anlangt, so sind verschiedene Faktoren vorhanden, wie ich im 4. Kapitel bereits erwähnte :

1) Dilatation ohne organische Passagestörung.
    a) angeborene Dilatation und Hypertrophie als Missbildung resp. angeborene Dilatation mit sekundärer Hypertrophie. (Hirschsprung und andere)
    b) angeborene Innervationsstörung mit sekundärer Dilatation und Hypertrophie.
        (1) Ein schwacher Tonus der Colonmuskulatur infolge einer mangelhaften Innervation. (Hawkin, Bing usw.)
        (2) angeborene Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven mit sekundärer Dilatation und Hypertrophie. (mein Fall-Kishihara)
    c) erworbene Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven mit sekundärer Dilatation und Hypertrophie. (meine klinischen und expermentellen Fälle)
2) Dilatation infolge von organischer Passagestörung.

(Abknickung, Volvulusbildung, Klappenmechanik, narbige oder neugebildete Stenose usw.)

Dilatation und Hypertrophie des Colon infolge von organischer Passagestörung sind sekundäre Vorkommnisse infolge verschiedenartiger Stenose; deshalb sind sie als pathologische Veränderungen identisch mit denjenigen einer Darmstenose, und zwar eine vom Megakolon ohne organische Stenose gänzlich abweichende Krankheit. Es ist eine natürlich vorkommende Veränderung, dass durch eine organische Passagestörung Dilatation und Hypertrophie des oberen Abschnitts des Colon hervorgerufen wird, deswegen sind solche pathologischen Veränderungen nicht ohne weiters als echtes Megakolon anzuerkennen, weil es gänzlich andersartige Fälle gibt.

Megakolon, habituelle Obstipation und „Lane's chronic intestinal stasis" haben also eine gewisse Aenlichkeit miteinander, jedoch sind sie gänzlich verschiedene Erkrankungen wie ich schon im letzten Kapitel erwähnte, die also scharf von einander zu trennen sind.

Aus obiger Erörterung ging hervor, dass man unter dem Wesen des Megakolons Dilatation und Hypertrophie des Colon ohne organische Passagestörung verstehen muss.

Nach der Pathogenese des Megakolons im bereits näher bezeichneten Begriffe des Wesens ergibt sich folgende Einteilung:

1) Angeborenes Megakolon.
    a) angeborenes Megakolon als Missbildung. (Hirschsprung'sche Krankheit)
    b) Megakolon durch angeborene Innervationsstörung des Colon insbesondere des sakralautonomen Nerven.
2) Erworbenes Megakolon. (durch erworbene Innervationsstörung des Colon insbesondere des sakralautonomen Nerven)

7. Therapie.

Das Megakolon ist früher hauptsächlich innerlich, besonders mittels Klystier-Methode behandelt worden, jedoch war der Erfolg sehr gering. Neuerdings wird es hauptsächlich operativ

behandelt. Hubbard empfiehlt zweizeitige Operation, u.z. erstens Ileorectostomie, zweitens nach 6 Monaten den ausgeschalteten Darm zu entfernen. Abell erzielte eine Heilung durch Ileorectostomie. Mehlis hatte guten Erfolg mit der Ileosigmoideo-stomie durch seine Ausschaltungsmethode des Colon. Georg Perthes veröffentlichte einen Fall von abdominoanaler Kolonresektion mittels der Invaginationsmethode. Die Ansichten der Auswahl der Operationsmethode sind je nach den Autoren etwas verschieden. Da die Aetiologie und Pathogenese des Megakolons, wie oben erwähnt, nun klargestellt sind, so ist es rationell, wenn man bei den durch Innervationsstörung hervorgerufenen Fällen die Resektion des dilatierten Abschnittes besonders des S. romanum ausführt. In der Tat habe ich durch Resektion des dilatierten Abschnittes mit End zu End-Anastomose guten Erfolg gehabt, wie ich im zweiten Kapitel bereits erwähnte.

Was die Behandlung des angeborenen Megakolon anlangt, so wird ein geheilter Fall durch Klystier-Methode mitgeteilt. Abgesehen davon, dass eine derartige Heilung sicher zu den Seltenheiten gehört, es ist zudem fraglich, ob es sich wirklich um ein Megakolon handelte. Bei meinem Fall-Kishihara war die Klystiermethode gänzlich erfolglos. Daher soll man beim angeborenen Megakolon möglichst operativ vorgehen. Dabei hängt die Auswahl der Operatiosmethode von dem allgemeinen Zustande des Kranken ab, u. z. sind entweder die einzeitige Resektion des dilatierten Abschnittes oder die zweizeitige, ferner einige andere Eingriffe in Betracht zu ziehen.

Anhang: Bemerkung zur Operation am Colon descendens et sigmoideum.

Da die Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven das Megakolon hervorruft, so darf man bei der Operation am S. romanum den „Ramus colicus plexus sacralis" den sakralautonomen Nerven zum Dickdarm, nicht beschädigen. (s. die anatomischen Verhältnisse dieses Nerven in letzten Heft.)

8. Zusammenfassung.

1) In meinem Falle ist die für die Hirschsprung'sche Krankheit charakteristische Dilatation und Hyper-

trophie des Colon keine angeborene. Angeboren ist nur ein Innervationsstörung der sakralautonomen Nerven. Die Folge davon ist eine Tonusverminderung und die Störung der Defäkationsbewegung. Jedoch kann die Colonmuskulatur mittels des intakt gebliebenen Auerbach'schen Plexus die Peristaltik hervorrufen. Daraus resultieren die Dilatation und Hypertrophie des Colon, besonders des Sigmoideum.

2) Meine Fälle von Megakolon bei Erwachsenen müssen durch Läsion des sakralautonomen Nerven zum Dickdarm, des „Ramus colicus plexus sakralis," infolge von postentzündlicher Narbenbildung am Mesenterium verursacht worden sein, da ich in der dilatierten und hypertrophierten Wand des S. romanum sekundäre Degeneration der Nervenfasern nach dem Waller'schen Gesetze mittels der Marchi'schen Methode nachweisen konnte.

3) Da ich also die Pathogenese des Megakolons beim Erwachsenen feststellen konnte, so ist diese Erkrankung nicht mehr als Hirschsprung'sche Krankheit zu bezeichnen, weil das Megakolon beim Erwachsenen von der Hirschsprung'schen Krankheit gänzlich abweicht.

4) Megakolon durch organische Passagestörung ist von der Hirschsprung'schen Krankheit gänzlich verschieden. Als ich einem seltenen Falle von Megakolon durch dysentherische Rektumstenose begegnete, untersuchte ich vergleichend das Megakolon beim Kinde und beim Erwachsenen. Hierbei haben wir erfahren, dass man die toxische sekundäre Degeneration der intramuralen Nervenfasern durch die Marchi'sche Methode nicht darstellen kann, dass dagegen die sekundäre Degeneration nach dem Waller'schen Gesetze infolge von postentzündlichen, narbigen Läsionen der zum Dickdarm sich hinziehenden Nervenfasern durch diese Methode sehr wohl nachzuweisen ist.

5) Ferner begegnete ich Fällen, bei welchen abnorme Länge der Flexura sigmoidea et Mesosigmoideum und sekundäre Abknickung ohne Dilatation sowie Hypertrophie des Colon bei Erwachsenen oder in hohem Alter gefunden wurden. Ueberdies ist bei meinen Fällen klargestellt worden, dass die übermässige Länge der Flexura sigmoidea et Mesosigmoideum zu Hilfsmomenten der eigentlichen Ursache werden können.

6) Wenn die postentzündliche Narbe am Mesosigmoideum der Verlaufsbahn des „Ramus colicus plexus sacralis" genau entspricht, so kann sie pathologische Veränderungen des Colon hervorrufen, andernfalls jedoch nicht.

7) Bei meinen verschiedenen Nerven-Durchschneidungsversuchen konnte ich feststellen, dass die Innervationsstörung des Dickdarmnerven, besonders des sakralautonomen Nerven gänzlich gleiche klinische Symptome und pathologische Veränderungen, Verstopfung, Dilatation und Hypertrophie des Colon, hervorruft, wie wir sie beim Megakolon in meinen klinischen Fällen beobachten; dagegen sind bei der Sympathikus-durchschneidung keine solchen Veränderungen am Colon zu finden. Daraus geht klar hervor, dass in meinen klinischen Fällen das Megakolon beim Erwachsenen durch Innervationsstörung des Dickdarmnerven besonders des sakralautonomen Nerven hervorgerufen wurde.

8) Den Entstehungsmechanismus des Megakolons durch Innervationsstörung erkläre ich folgendermassen: Nach Läsionen des sacralautonomen Nerven zum Dickdarm vermindert sich der Tonus der Colonmuskulatur, zeigt jedoch noch Peristaltik. Es geht aber natürlich dabei keine reflektorische dauernde Kontraktion (Defäkationsbewegung) des Colon descendens (beim Hunde) oder des Colon sigmoideum (beim Menschen und Affen) vor sich. Daher resultiert Verstopfung und Dilatation des Colon durch die mechanische Dehnung des gestauten Inhaltes und die Tonusverminderung. Da bei Störung der Defäkationsbewegung durch Sakralautonom-durchschneidung die Colonmuskulatur durch Erregung des intakt gebliebenen intramuralen (Auerbach'schen) Plexns zur Fortbewegung des Inhaltes übermsäsig bestrebt ist, so hypertrophiert als Folge davon die Muskulatur. (s. experimentelle Beweise.)

Die Kotstagnation nimmt immer mehr zu, demgemäss wird die Wand gedehnt; schliesslich wird sie dünn, wobei die einzelnen hypertrophierten Fasern häufig in dieser dünnwandigen Muskulatur nachweissbar sind. Die Muskulatur am oberen Abschnitte der hochgradig dilatierten Partie strebt übermässig zur Fortbewegung des Inhaltes wie bei der Stenose, demgemäss sie immer mehr hypertrophiert. Ferner nimmt die Verstopfung durch die hemmende Funktion des durch Zug mechanisch gereizten Plexus mesentericus

inferior bei abnormer Länge der Flsxura sigmoidea und des Mesosigmoideum zu.

9) Die Ursachen des Megakolon ohne organische Passagestörung können angeboren und erworben sein. Im ersteren Falle handelt es sich um angeborene Dilatation und Hypertrophie des Colon, und angeborene Innervationsstörung des Dickdarmnerven besonders des sakralautonomen Nerven mit sekundärer Dilatation und Hypertophie des Colon. Im letzten Falle liegt eine erworbene Innervationsstörung des Dickdarmes besonders des sakralautonomen Nerven infolge von Läsionen durch postentzündliche Narben am Mesosigmoideum vor. Die abnorme Länge der Flexura sigmoidea und des Mesosigmoideum sind Hilfsmomente der eigentlichen Ursache.

10) Ich glaube, dass die Ursachen der Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven recht verschieden sind.

(a) Es handelt sich um eine postentzündliche Narbenläsion am Mesosigmoideum infolge von Dysenterie, sonstiger Pericolitis oder mechanischer Entzündung am Mesosigmoideum.

(b) Der Nerv entwickelt sich in normaler Weise, jedoch liegt eine angeborene krankhafte Veranlagung der später beim Erwachsenen erkrankenden Bahnen (Begabung) vor, wie z. B. hereditäre spastische Spinalparalyse.

(c) Mangelhafte Entwicklung oder Entwicklungshemmung des sakralautonomen Nerven.

11) Das Wesen des Megakolon ist die Dilatation und Hypertrophie des Colon ohne organische Passagestörung, z. B. Abknickung, Volvulusbildung, Klappen-machanik, Stenose durch Entzündung und Neubildung usw.

Nach der Pathogenese des Megakolons im oben näher bezeichneten Begriffe ergibt sich folgende Einteilung:

1. Angeborenes Megakolon.
   a) Angeborenes Megakolon als Missbildung (Hirschsprung'sche Krankheit)
   b) Megakolon durch angeborene Innervationsstörung des Colon insbesondere des sakralautonomen Nerven.

2. Erworbenes Megakolon. (durch erworbene Innervationsstörung des Colon insbesondere des sakralautonome Nerven)

12) Therapie des Megakolon: Aus obiger Pathogenese ist es rationell, bei den durch Innervationsstörung hervorgerufenen Fällen die Resektion des dilatierten Abschnittes, besonders des S. romanum, auszuführen. Beim angeborenen Megakolon ist auch operativ anzugreifen. Die Auswahl der Operationsmethode hängt vom allgemeinen Zustande des Kranke ab, u.z. kommen die Resektion des dilatierten Abschnittes, die zweizeitige Resektion oder sonstige wenige Eingriffe in Frage.

Da Innervationsstörung des sakralautonomen Nerven das Megakolon hervorruft, so muss man bei der Operation am S. romanum eine Verletzung des „Ramus colicus plexus sakralis," des sakralautonomen Nerven zum Dickdarm, sorgfältig vermeiden.

Literatur.

1) Abell, Acquird megacolon. (Surgery, Gynekology and obstetrics Vol. 20. Nr. 6. 1915. Juni)

2) Baginsky, Demonstration der Präparate eines Fälles von Hirschsprungscher Krankheit. Berl. klin. Wochenschr. 1904. 1252.

3) Baron, Ueber zwei Fälle von Hirschsprungscher Krankheit. Jahr. f. Kinderheilk. 65, 741. 1907.

4) Barth, Hochgradige Kotstauung infolge einer durch zu langes Mesokolon zustande gekommenen Darmverlagerung. Wagners Arch. d. Heilk. 11. Jahrg. 1870.

5) Bergmann, Zur Kausuistik der Erkrankungen der Flexura sigmoidea Prager med. Wochenschr. 1904. 322.

6) Bessel-Hagen, Zur Pathologie der Hirschsprungschen Krankheit. Verhandl. d. freien Vereinigung der Chirurgen Berlins. Sitzung vom 11. Mai 1908. 51. u. 67.

7) Biermann, Zur operativen Behandlung der Hirschsprungschen Krankheit. Deut. Zeitschr. f. Chir. 105, 261.

8) Bing, Zur Kenntnis der Hirschsprungschen Krankheit und ihrer Aetiolog. Arch. f. Kinderheilk. 44, 59.

9) Bittor, Zur Pathogenese der angeborene Stuhlverstopfung (Hirschsprungsche Krankheit). Münch. med. Wochenschr. 1906. 265.

10) Bogoijubow, Die idiopathische Dilatation des Dickdarmes (Hirschsprungsche Krankheit). Russ. Arch. f. Chir. 1908. (Ref. Zentralb. f. Chir. 1909. 134.)

11) Brentano, Ueber einen Fall von Hirschsprungscher Krankheit. Verhahdl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1904. 1. T. 265.

12) Brüning, Zwei Fälle von Hirschsprungscher Krankheit. Med. Gesellsch in Giessen. Sitzg. v. 22. Nov. 1904. Deutsche med. Wochenschr. 1905, 408.

13) Baur, Darmverschluss bei Megasigmoideum. (Korespondenzblatt f. Schweizer Aerzte 1914. Nr. 22.) C. f. Chir. 1914, Nr. 45.

14) Brandenstein, Hirschsprungsche Krankheit unter dem Ileus. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 15.

15) Carpenter, Congen. dilatation of the colon, Brit. med. Journ. 1908, 1749.

16) Concetti, Ueber einige angeborene, bei kindern die habituelle Verstopfung hervorgerufende Missbildungen des Kolons. Arch. f. Kinderheilk. 27, 319.

17) Delkeskamp, Ueber Volvulus der Flexura sigmoidea bei Hirschsprungscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1906. Nr. 4.

18) Dreike, Ein Beitrag zur Kenntnis der Länge des menschlichen Darmkanales. Deutsche Zeit schr. f. Chir. 40, 43.

19) Eisenhart, Kongenitale übermässige Entwicklung des S. romanum. Darmverschluss. Zentralbl. f. inn. Med. 1894. Nr. 2.

20) Emil Haim, Idiopathische Dilatation des Coecums (Megacoecum) (Hirschsprungsche Krankheit.) Med. Klinik, 1917, Nr. 22. C. f. Chir. 1918, Nr. 3. 44.

21) Favalli, Caso di ipertrofia con dilatazione del colon. Gaz. med. di Milano. 1846. 213.

22) Feldmann, Idiopathic dilatation of the colon. Brit. med. Journ. 1908. 11. 266.

23) Fenwick, Hypertrophy and dilatation of the colon in infancy. Brit. med. Journ. 1900. II. 564.

24) Finney, Congenital idiopathic dilatation of the colon. Surg. gynecolog. and obstetr. 6, Nr. 6.

25) Fitz, The Relation of the idiopathic dilatation of the colon to phantom umor etc. Amer. Journ. of med. Sc. 118, 125. 1899.

26) Frank, Congenital Megacolon in adult. Surgery, Gynecology and obstetr. Vol. 34. Nr. 5.

27) v. Frey, Ueber chronische Darmstenose infolge Abknickung der Flexura sigmoidea. Beiträge z. klin. Chir. 17. 123.

28) Friedlich Bode, Zur Pathogenese und Therapie der Hirschsprungschen Krankheit. (Bruns Beiträge z. klin. Chirurgie Bd. CXV. Hft. 2. s. 510. 1919.)

29) Frommer, Zur Kasuistik der Anomalien des Dickdarmes. Arch. f. klin. Chir. 67, 27.

30) Genersich, Ueber angeborene Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes. Jahrb. f. Kinderheilk. 37, 1894.

31) Georg Perthes, Ueber Hirschsprungsche Krankheit und abdominoanale Kolonresektion mittels der Invaginationsmethode. Bruns Beiträge zur klin. Chir. 1914. Bd. XC. Hft 3. p. 515.

32) Germer, Ein Fall von Hirschsprungscher Krankheit durch Enteroanastomose geheilt. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 89.

33) Göbell, Ein Beitrag zur Pathologie und Therapie des inneren Darmverschlusses. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 82.

34) Derselbe, Zur chirurgischen Therapie der Obstipation. Med. Klinik 1910 Nr. 45.

35) Derselbe, Zur chirurgischen der durch Megasigmoideum und Houstonsche Klappen verursachten Obstipation. Varhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 1911. 2. 459.

36) Gorden, Cases of Hirschsprungs disease. Brit. med. Journ. 1910.

37) Gourevitch, Zur kasuistik der Hirschsprungschen Krankheit. Prager med. Wochenschr. 1904. 607 u. 623.

38) Granboom, Ueber die Hirschsprungsche Krankheit. Weekblad van het Nederlanesch. Tijdschr. vor Geneesk. 1905. Nr. 7. (Ref. Ergebn. d. Chir. u. Orthop. Bd. 7. 1913.)

39) Griffith, Congenital idiopatic dilatation of the colon. Amer. Journ. of med. Sc. 1899. September.

40) Groves, Functional disorders of the colon. The Lancet. 1909. 1729.

41) Grüneberg, Demonstration eines Falles von chronischer Darmerweiterung. Münch. med. Wochenschr. 1901. 1334.

42) Hawkins, Remarks on idiopathic dilat. of the colon. Brit. med. Journ. 1907. März 2.

43) Hel er, Ueber den Volvulus des Sigmoideum und die Hirschsprungsche Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 20.

44) Hellwig, Ein Beitrag zur Kenntnis der Hirschsprungchen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1908. 2387.

45) Heringham and Clarke, Idiopathic dil. of the sigmoid flexur. Brit. med. Journ. 1894. December 1.

46) Hichens, A case of chronic constipation ending fataly and associated with enormous dilatation of the sigmoid flexur. The Lancet 1898. 2. 1121.

47) Hilbert, Ein Fall von Hirschsprungscher Krankheit bei einer Erwachsenen. Deutsche med. Wochenschr. 1905. 2035.

48) Hirschsprung, Demonstration zweier Präparate. Verhandl. d. 4. Versammlung d. Gesellsch. f. Kinderheilk. Berln 1886. 36.

49) Derselbe, Stuhlträgheit Neugeborener infolge von Dilatation und Hypertrophie des Kolons. Jahrbuch f. Kinderheilk. 27, 1. 188.

50) Derselbe, Erweiterung und Hypertrophie des Dickdarmes. Verhandl. d. 16. Versamml. d. Gesellsch. f. Kinderheilk. München 1899. 272.

51) Hoffmann, Zur Diagnose und Therapie der Hirschsprungsche Krankheit. Beiträge z. klin. Chir. 76. 533.

52) Hurst, Constipation and alleid intestinal disorkers. 1919.

53) Ibrahim, Ein Beitrag zur Pathogenese der Hirschsprungschen Krankheit Deutsche med. Wochenschr. 1905. 905.

54) Hubbard, Megacolon. Annals of surgery 1916, März, Nr. 3.

55) Ito und Soesima, Beitrag zur operativen Behandlung der Hirschsprungschen Krankheit. Deutsche Zeitschr. f. Chir. 90, 459.

56) N. Ishikawa, Experimentelle Untersuchungen über die Dickdarminnervation, insbesondere des Colon descendens et sigmoideum. (in diesem letztem Hefte, und Mitteilungen der med. Geselschaft zu Tokio. Bd. 36. Hft. 8.)

57) Karzda, Ein Fall von Megacolon. Zentralbl. f. Chir. 1920. Nr. 42.

58) Koch. Die angeborenen ungewöhnlichen Lagen und Gestaltungen des menschlichen Darmes. Arch. f. Chir. 50.

59) Koeppe, Monatschr. f. Kinderheilk. 1908. 496.

60) Konjetzny, Ueber die Hirschsprungsche Krankheit und ihre Beziehungen zu kongenitalen und erworbenen Form- und Lageanomalien des Colon sigmoideum. Beitr. z. klin. Chir. 73. 155.

61) Kraske, Demonstration eines Falles von Hirschsprungscher Krankheit. Oberhein. Aerztetag zu Freiburg. Münch. med. Wochenschr. 1906. 2418.

62) Kredel, Ueber die angeborene Dilatation und Hypertrophie des Dickdarmes. Zeitschr. f. klin. Med. 53, 9. 1904.

63) Lachmann, Ein im Feldlazarett beobachter und operierter Fall von Hirschsprungscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1913. Nr. 45.

64) Lennander, Fall von angeborener Dilatation und Hyperophie der Flexura sigmoidea bei einem kinde. Nord. med. Arch. 11, 1900.

65) Link, Die Hirschsprungsche Krankheit bei Erwachsenen. Inaug.-Diss. Königsberg 1906.

66) Lunn, Two cases of idiopathic dilatation of the colon. Lancet 1899. March. 11.

67) Marfan, Le gros ventre des nourrissons dyspeptiques et l'augmentation de longueur de l'intestin. Revue mens. des mal. de l'enfance. fevrier 1905.

68) Mehlis, Hirschsprungscho Krankheit und ihre Therapie. (Deutsche Zeitschr. f. Chir.) Bd. CXXXV. Hft. 4. u. 5. 1916. März. S. 475-495)

69) Mülberger, Ueber die Dilatation und Hypertrophia coli (Hirschsprung). Zeitschr. f. klin. Med. 57, 374.

70) Murray, Idiopathic dilatation of the colon. Annals of surg. 38, 1903.

71) Mya, Due osservazioni di dilatazione ed ipertrofia cong. del colon (Megacolon congenito). Le Sperimentale 1894.

72) Neter, Ein Fall von Hirschsprungscher Krankheit. Verein f. inn. Med. in Berlin. Deutsche med. Wochenschr. 1900.

73) Derselbe, Die Beziehungen der Kongenitalen Anomalien des S. romanum zur habituellen Verstopfung im Kindesalter (zur Hirschsprungschen Krankheit) und zum Volvulus flexurae sigmoideae der Erwachsenen. Arch. f. Kinderheilk. 32, 232. 1901.

74) Derselbe, Zur Pathogenese der Hirschsprungschen Krankheit. Münch. med. Wochenschr. 1907. 1817.

75) Neugebauer, Zur Diagnostik der Hirschsprungschen Krankheit. Verhandl. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 35. Kongr. 1906. 1. 114.

76) Derselbe, Zur Diagnose und Therapie der Hirschsprungschen Krankheit. Arch. f. klin. Chir. 82, 503.

77) derselbe, Die Hirschsprungsche Krankheit. Ergebnisse der Chir. und Orthopädie. Bd. 7. 1913. S. 598.

78) Neumann, Diskussion. Deutsche med. Wochenschr. 1900. Vereinsbeilage. Nr 47. 277.

79) Ladd, Megacolon. The Boston med. and surg. Journ. January 27, 1921.

80) Pennato, Intorono ad alcuni casi di maladie dell' addome: enorme dilatazione dell' S. iliaco. Rivista veneta di szience mediche 1887. (Ref. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. Bd. 7. 1913.)

81) Perthes, Hirschsprungsche Krankheit. Med. Gesellsch. zu Leipzig Münch. med. Wochenschr. 1903. Nr. 6.

82) Derselbe, Zur Pathologie und Therapie der Hirschsprungschen Krankheit (Megacolon congenitum). Verhandl. d. deutsch. Gesellsch. f. Chir. 34. Kongr. 1905. II. 1.

83) Derselbe, Zur Pathologie und Therapie der Hirschsprungschen Krankheit (Megacolon congenitum). Arch. f. klin. Chir. 77, 1.

84) Petrivalsky, Zur Hirschsprungschen Krankheit. Arch. f. klin. Chir. 86, 318.

85) Pollack, Die Färbetechnik für das Nervensystem. Berlin 1905.

86) Roth, Zur Pathologie und Therapie der Hirschsprungschen Krankheit. Arch. f. klin. Chir. 81. II. 125.

87) Schepelmann, Ein Fall von Hirschsprungscher Krankheit. Verein d. Aerzte in Halle. Münch. med. Wochenschr. 1911. 2527.

88) Schlanzky, Megasigmoideum. Berl. klin. Wochenschr. 1912. 43.

89) Schmidt, Ueber Hirschsprungsche Krankheit, insbesondere ihre chirurgische Behandlung. Beiträge zur klin. Chir. 64. 682.

90) Schömacker, Nederlandsche Tidschrift voor Geneesk. 1906. 1. Nr. 4. (Ref. Ergebn. d. Chirurg. u. Orthop. Bd. 7. 1913.)

91) Schreiber, Ueber die idiopathische Dilatation des kolons. Deutsche med. Wochenschr. 1906. 1221.

92) Schröder, Einführung in die Histologie und Histopathologie des Nervensystems. 1920.

93) Schuckmann, Zwei Fälle Hirschsprungscher Krankheit beim Erwachsenen. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 28.

94) Sommer, Ein Beitrag zur Hirschsprungschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1909. 1347.

95) Springer, Die Operationsmethode der Hirschsprungschen Krankheit. Deutsche med. Wochenschr. 1908. 597.

96) Stark, Zwei Fälle von Megacolon congenitum. Münch. med. Wochenschr. 1908. 1763.

97) Stone, Idiopathic dilatation of the colon. Boston med. and surg. Journ. 1908. 410.

98) Tittel, Ueber eine angeborene Missbildung des Dickdarmes. Wien. klin. Wochenschr. 1901. 903.

99) Treves, Idiopathic dilat. of the colon. The Lancet 1898. 1. 276.

100) Walker und Griffith, Congenital dilatation and hypertrophy of the colon fatal at the age of 11 Years. Brit. med. Journ. 1893. 239.

101) Derselbe, Hirschsprungs disease. Lancet. 1919. Febr. 19.

102) Wilmus, Demonstration eines Falles von Hirschsprungscher Krankheit. Münch. med. Wochenschr, 1905, 2061.

103) Zenoni, Ueber das angeborene Megacolon (anatomische und klinische Beobachtungen), Arch. f. Kinderheilk. 1905, 40.

Erklärung der Abbildungen.

Fig. 1. A. Fall-Tashiro. B. Fall-Oda.

S: dilatiertes und verdicktes Colon sigmoideum.

N: postentzündliche grauweissliche flächenhafte Narbe.

Q: Quercolon.

I: Dünndarm.

Fig. 2. No. 5. Hund.

B: dilatierte und hypertrophierte Blase.

C: dilatiertes und hypertrophiertes Colon descendens.

I: Dünndarm.

Fig. 3. No. 5. Hund.

Querschnitt des dilatierten Colon descendens.

Hämatoxylin-Eosin-Doppelfärbung. Zeiss, Okular 3. Objektiv AA.

R: hypertrophierter Ringmuskel.

L: Längsmuskel.

Fig. 4. Fall-Oda.

Flachschnitt des dilatierten S, romanum.

Färbung: Marchi'sche Methode. Zeiss, Okular 3, Objektiv DD.

R: Ringmuskel.

A: Auerbach'sche Plexus.

G: Ganglienzellen.

D: zerfallenes Myelinkügelchen, Degeneration der intramuralen Nervenfasern.

Fig. 1. A.

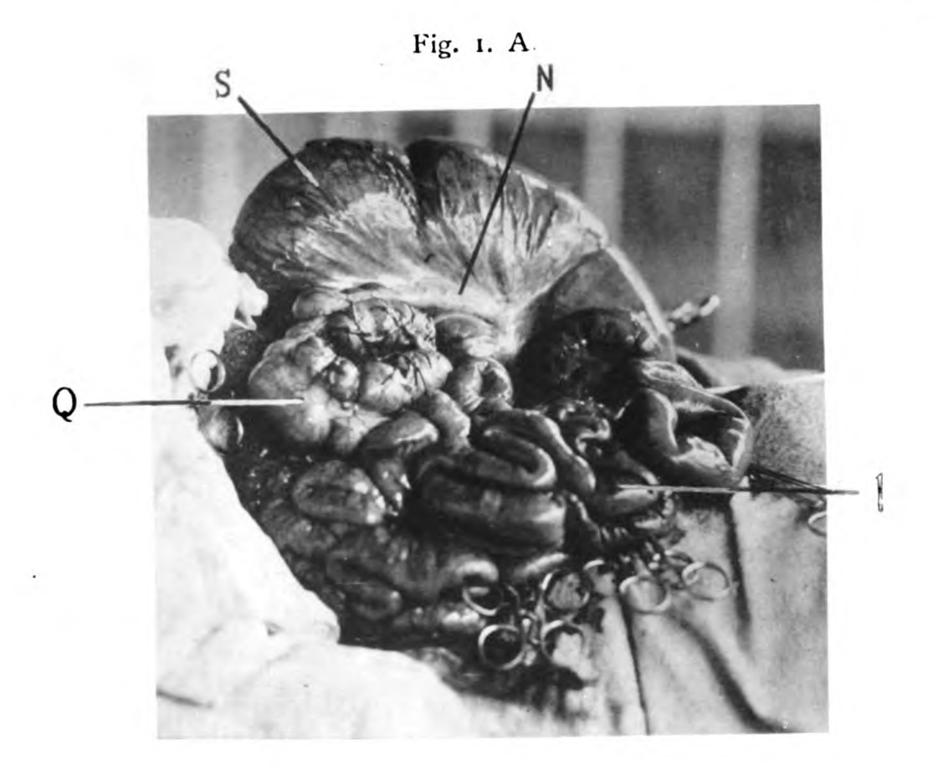
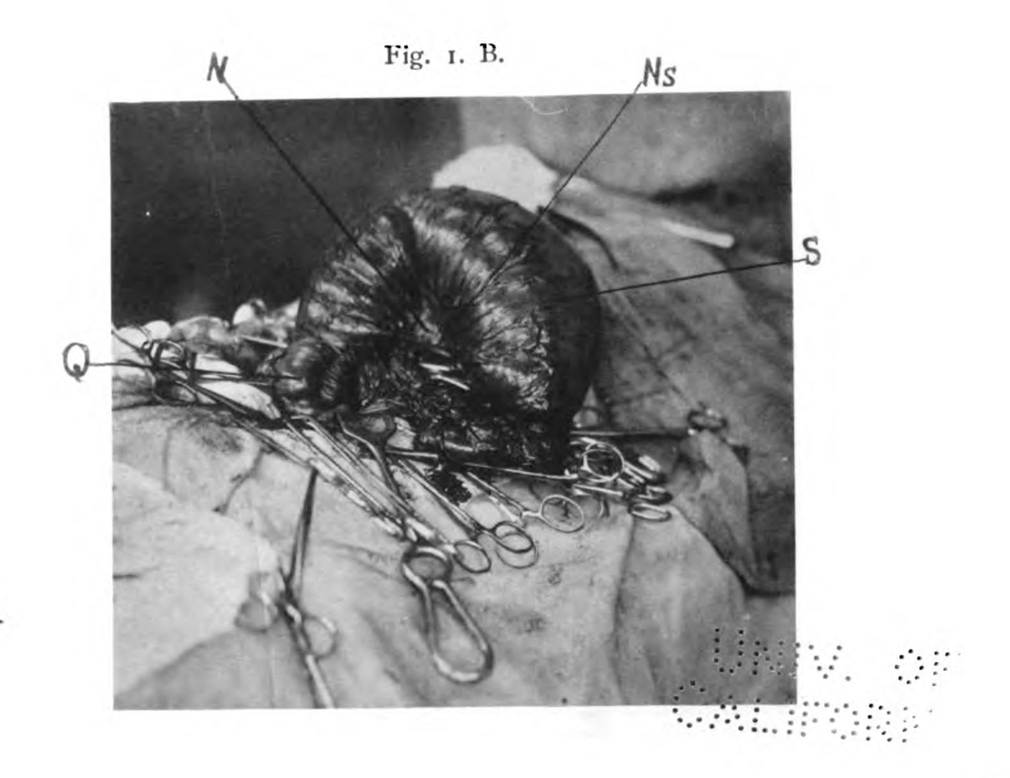


Fig. 1. B.

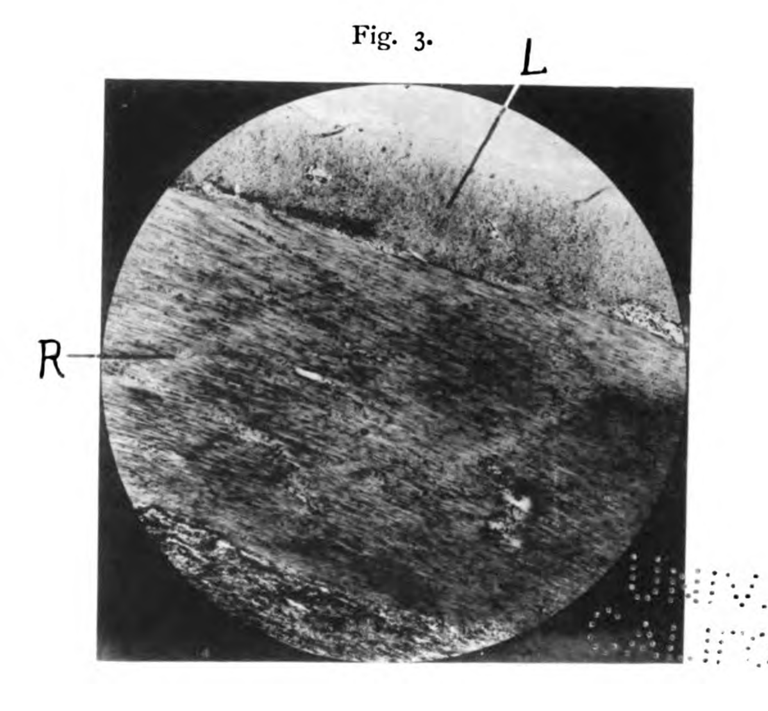


Tafel VI

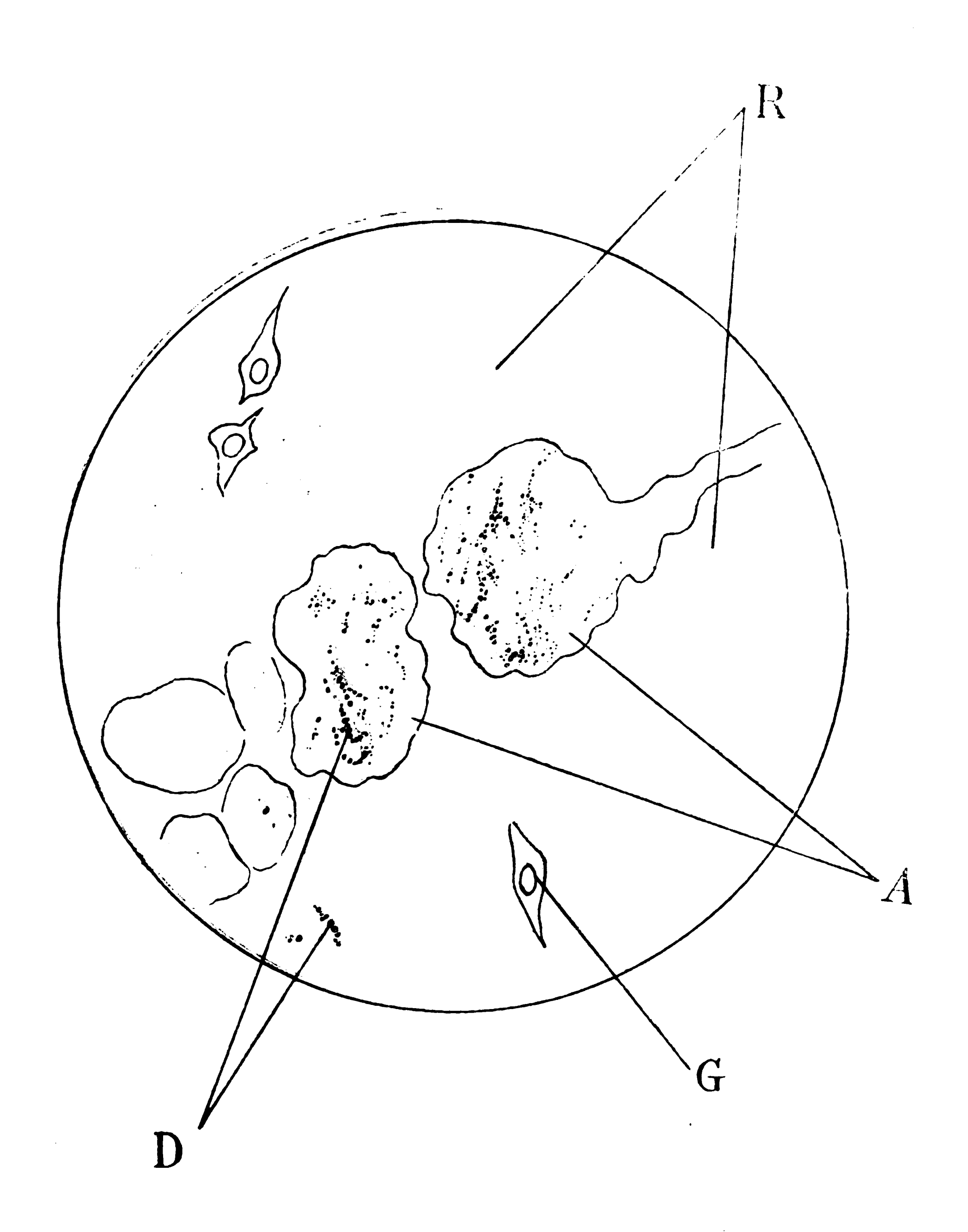
Fig. 2.



Fig. 3.






R
A
G
D

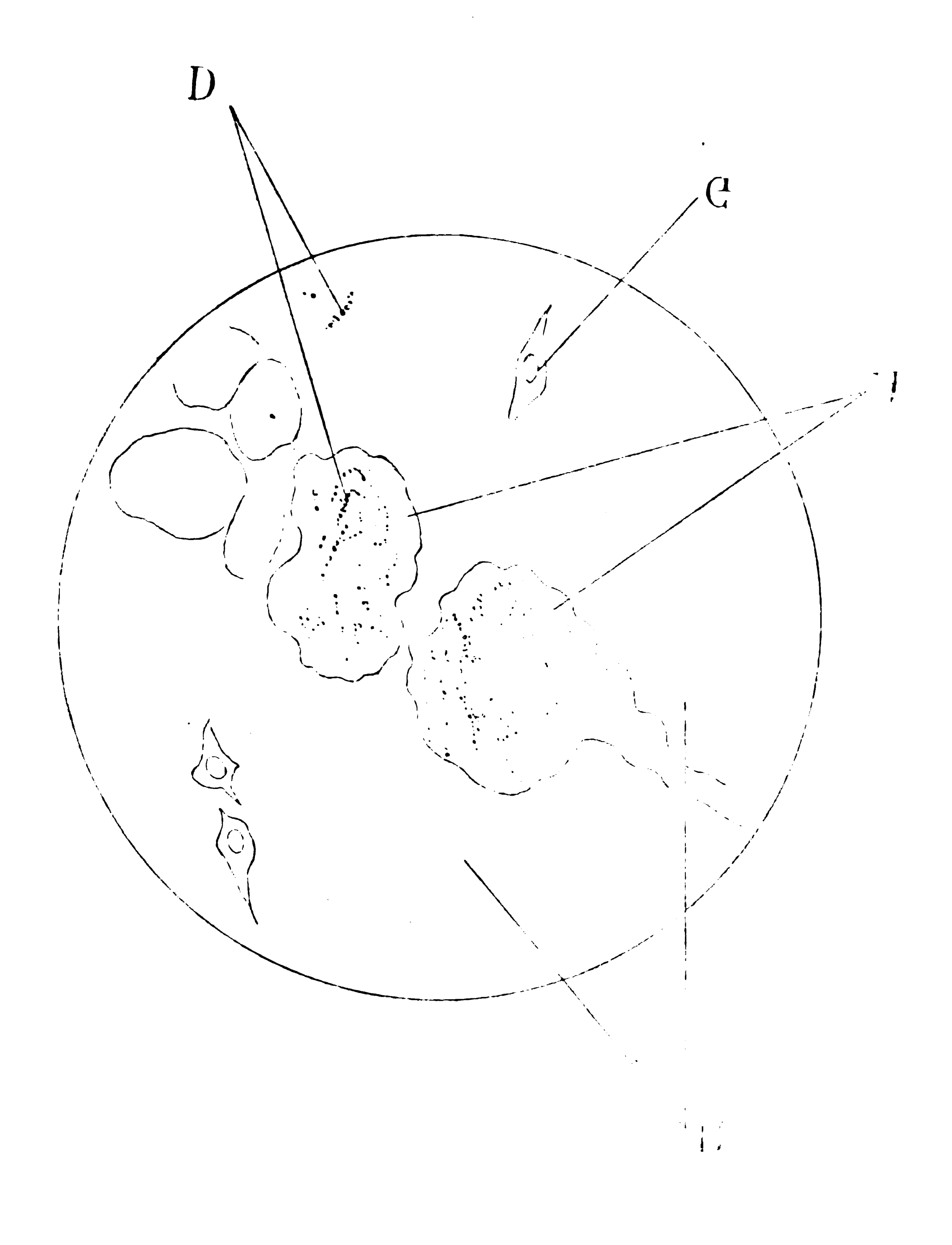
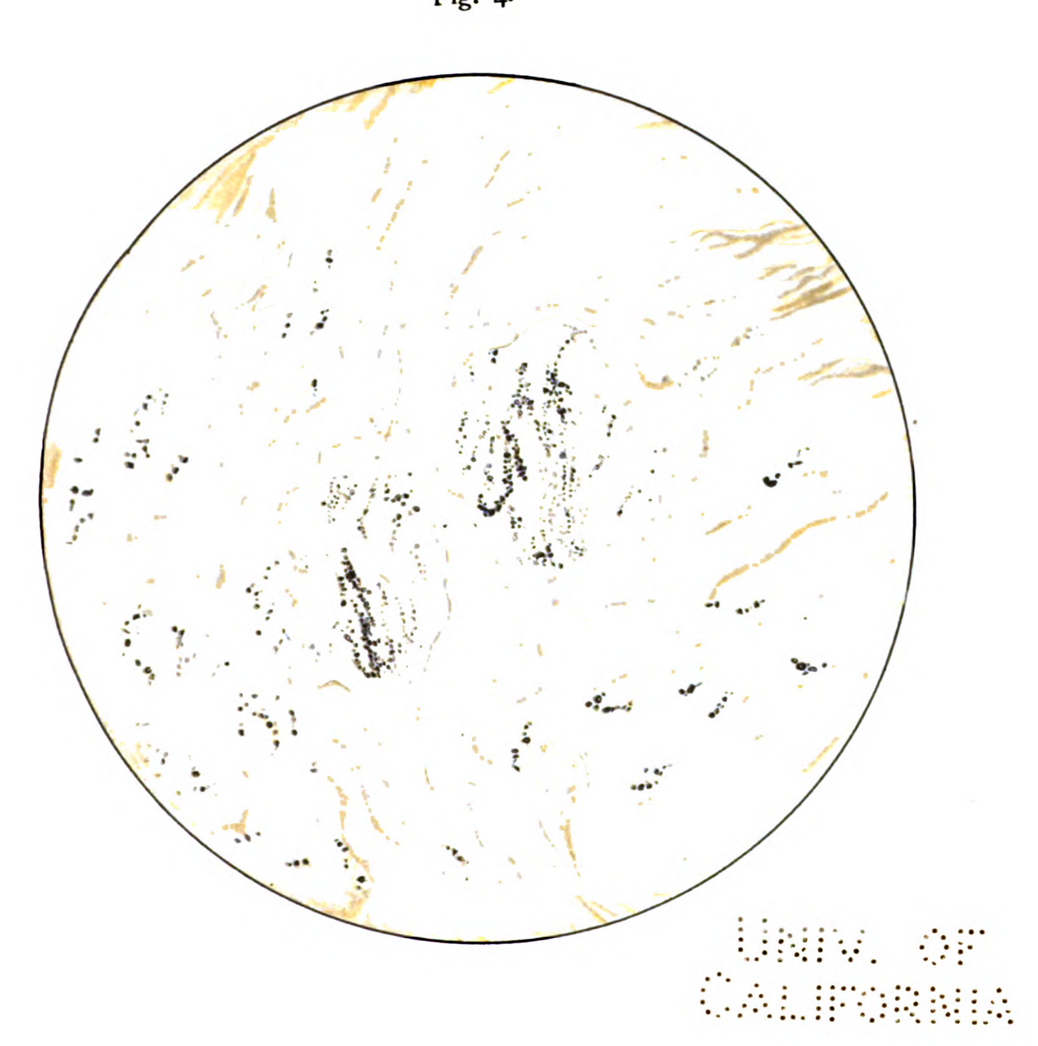

D
G

Fig. 4.



Aus dem physiolog. Institut der Kaiserl. *Kyushu*-Universität
zu *Fukuoka*, *Japan*.
(I. Director: Prof. Dr. Makoto Ishihara).

Ueber die Bastardierung von Ricinus communis L.

II. Mitteilung.

von

Prof. Dr. **Riichirō Kōketsu,**

Vorstand d. botan. Institutes d. Kaiserl. *Kyushu*-Universität.

(*Eingegangen am 30. Sept. 1922*)

In der ersten Mitteilung* wurde über die Resultate der Kulturen von 1915 und 1916 berichtet. Aus diesen Resultaten war geschlossen worden, 1) dass bei reinen Kulturen keine dornigen Individuen aus den nichtdornigen, ebenso keine nichtdornigen aus den dornigen hervortreten, 2) dass die Dornigkeit der Fruchtkapseln über die Nichtdornigkeit dominiert und 3) dass das Spaltungsverhältnis in der F_2-Generation 3 : 1 ist. Die Ergebnisse weiterer Kulturversuche in 1917-1918 stimmten mit den eben erwähnten völlig überein. In Folgendem sei mir gestattet diese Ergebnisse in Kürze wiederzugeben:

Reine Kultur (vgl. Protokoll I):

		Zahl der Individuen	
		Dornig	Nichtdornig
Von den dornigen Pflanzen durch künstliche Selbstbestäubung	1917	427	0
	1918	340	0
Von den nichtdornigen Pflanzen durch künstliche Selbstbestäubung	1917	0	908
	1918	0	316

F_1 (vgl. Protokoll II):

		Zahl der F_1-Individuen	
		Dornig	Nichtdornig
Dornig x Nichtdornig	1917	97	0
	1918	82	0
Summe		179	0

*) Mitteil. a. d. med. Fakult. d. Kaiserl. Univ. *Kyushu*. Bd. IV, H. 1, 1917.

Nichtdornig x Dornig	1917	32	0
	1918	45	0
	Summe	77	0
	Im ganzen	256	0

F_2 (vgl. Protokoll III):

a) Durch künstliche Selbstbestäubung der Dornig x nichtdornig-F_1-Pflanzen.

Summe		gefunden:	erwartet (3:1):	Abweichung:	Standardfehler:
2c67	Dornig	1528	1550,25	± 22,25	± 19,69
	Nichtdornig	539	516,75		

b) Durch künstliche Selbstbestäubung der Nichtdornig x dornig-F_1-Pflanzen.

Summe		gefunden:	erwartet (3:1):	Abweichung:	Standardfehler:
578	Dornig	438	433,5	± 4,5	± 10,41
	Nichtdornig	140	144,5		

Im ganzen

Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler:
2645	Dornig	1966	1983,75	± 17,75	± 22,27
	Nichtdornig	679	661,25		

F_3: Die im ganzen 1369 F_3-Individuen, welche durch Selbstbestäubung von 27 Nichtdornig-F_2-Pflanzen aufgezogen wurden, waren alle nichtdornig. Unter 50 Dornig-F_2-Pflanzen, an welchen künstliche Selbstbestäubung ausgeführt wurde, ergaben 12 Individuen nur dornige F_3 und zwar 636 im ganzen, während aus den übrigen 38 im ganzen 2198 F_3 und zwar darunter 1637 dornige und 561 nichtdornige, also ungefähr im Verhältnis 3 : 1 gewonnen wurden, wie es in Folgenden tabellarisch dargestellt ist.

a) Nachkommen aus den Dornig x nichtdornig-F_1-Pflanzen (vgl. Protokoll IV).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete F_2-Pflanzen		Zahl der F_3-Individuen					
Dornigkeit	Zahl	Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standard fehler:
Dornig	27	1584	Dornig	1168	1188	± 20	± 17,23
			Nichtdornig	416	396		
Dornig	6	213	Dornig	213	213		
			Nichtdornig	0	0		
Nichtdornig	15	854	Dornig	0	0		
			Nichtdornig	854	854		

b) Nachkommen aus den Nichtdornig x dornig-F_1-Pflanzen (vgl. Protokoll IV).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete F_2-Pflanzen		Zahl der F_3-Individuen					
Dornigkeit	Zahl	Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler:
Dornig	11	614	Dornig	469	460,5	±8,5	±10,73
			Nichtdornig	145	153,5		
Dornig	6	423	Dornig	423	423		
			Nichtdornig	0	0		
Nichtdornig	12	515	Dornig	0	0		
			Nichtdornig	515	515		

Im ganzen (vgl. Protokoll IV).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete F_2-Pflanzen		Zahl der F_3-Individuen					
Dornigkeit	Zahl	Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler:
Dornig	38	2198	Dornig	1637	1648,5	±11,5	±20,30
			Nichtdornig	561	549,5		
Dornig	12	636	Dornig	636	636		
			Nichtdornig	0	0		
Nichtdornig	27	1369	Dornig	0	0		
			Nichtdornig	1369	1369		

F_4: Durch künstliche Selbstbestäubung von 7 Dornig-F_3-Pflanzen, welche unspaltbaren (homozygoten) Dornig-F_2-Pflanzen entstammen, wurden im ganzen 590 F_4 und zwar alle dornige gewonnen, während 121 nichtdornige, aber keine dornige aus 4 künstlich selbstbestäubten nichtdornigen-F_3-Pflanzen hervorgingen, welche selbst aus nichtdornigen F_2 stammten (vgl. Protokoll V).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete homozygote F_3-Pflanzen		Zahl der F_4-Individuen		
Dornigkeit	Zahl	Summe	Dornig	Nichtdornig
Dornig	7	590	590	0
Nichtdornig	4	121	0	121

Durch künstliche Selbstbestäubung der F_3-Pflanzen, welche aus spaltbaren (heterozygoten) F_2 hervorgingen, gingen die F_4-Pflanzen wie folgt hervor. Hier ist zu bemerken, dass die Ergebnisse denen der F_3-Generation ganz ähnlich sind (vgl. Protokoll V).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete F_3-Pflanzen			Zahl der F_4-Individuen				
Dornigkeit	Zahl	Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler:
Dornig (Hetero.)	3	252	Dornig	188	189	±1	±6,88
			Nichtdornig	64	63		
Dornig (Homo.)	3	64	Dornig	64	64		
			Nichtdornig	0	0		
Nichtdornig	2	459	Dornig	2	0		
			Nichtdornig	457	459		

Hier gingen merkwürdigerweise 2 dornige F_4-Pflanzen aus den nichtdornigen F_3 hervor. Diese sind aber aller Wahrscheinlichkeit nach aus im Vorjahre in den Beetboden herabgefallenen und darin überwinterten Samen entstanden, trotzdem zur Vermeidung derartiger Fehler stets alle erdenkliche Mühe verwendet wurde.

Nachkommen der rückbastardierten Pflanzen: a) Nachkommen der Pflanzen, welche durch Kreuzung zwischen F_1 und dorniger Pflanze entstanden: Unter den zur künstlichen Selbstbestäubung verwendeten 19 Pflanzen waren 7 spaltbar und 12 nicht spaltbar (vgl. Protokoll VI A).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete Pflanzen			Zahl der Nachkommen				
Dornigkeit	Zahl	Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler:
Dornig	7	792	Dornig	584	594	±10	±12,19
			Nichtdornig	208	198		
Dornig	12	1936	Dornig	1936	1936		
			Nichtdornig	0	0		

Nachkommen der Pflanzen aus der Kreuzung zwischen F_1 und nichtdorniger Pflanze: Für künstliche Selbstbestäubung verwendete 11 dornige Pflanzen waren alle spaltbar, während ebensolche 19 nichtdornigen Pflanzen gar nicht spaltbar waren (vgl. Protokoll VI A).

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete Pflanzen			Zahl der Nachkommen				
Dornigkeit	Zahl	Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Sandardfehler:
Dornig	11	878	Dornig	664	658,5	±5,5	±12,83
			Nichtdornig	214	219,5		
Nichtdornig	19	1741	Dornig	0	0		
			Nichtdornig	1741	1741		

So im ganzen:

Summe		Zahl der Nachkommen aus den spaltbaren oder heterozygoten Pflanzen: gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler
1670	Dornig	1248	1252,5	±4,5	±17,70
	Nichtdornig	422	417,5		

b) In der nächsten Generation dieser Nachkommen waren die Ergebnisse dieselben wie bei der eben erwähnten gewöhnlichen F_4-Generation, nämlich (vgl. Protokoll VI B).

Für künstliche Selbstbestäubnng verwendete Pflanzen, welche aus nichtspaltbaren herstammten: Dornigkeit	Zahl	Zahl der Nachkommen: Summe	Dornig	Nichtdornig
Dornig	3	176	176	0
Nichtdornig	1	52	0	52

Für künstliche Selbstbestäubung verwendete Pflanzen, welche aus spaltbaren herstammten: Dornigkeit	Zahl	Zahl der Nachkommen: Summe		gefunden:	erwartet:	Abweichung:	Standardfehler:
Dornig	2	52	Dornig	39	39	±0	±3,12
			Nichtdornig	13	13		
Dornig	3	82	Dornig	82	82		
			Nichtdornig	0	0		
Nichtdornig	3	44	Dornig	0	0		
			Nichtdornig	44	44		

Wir sehen also in allen untersuchten Fällen, dass die Dornigkeit der *Ricinus*-Früchte nach dem Mendel'schen Monodybrid-Modus vererbt wird, was einen weiteren Beleg für die Resultate meiner ersten Mitteilung liefert. Ferner wurde schon in dieser ersten Mitteilung darauf aufmerksam gemacht, dass die Dornendichte der F_1-Pflanzen im allgemeinen mehr oder weniger schwächer ist, als bei den P-Pflanzen. Nun wird man schon auf den ersten Blick den Eindruck haben, dass die Dornigkeit der Fruchtkapseln nicht absolut über die Nichtdornigkeit dominiert, sondern dass die F_1-Pflanzen vielmehr intermediäre Formen darstellen, und tatsächlich findet sich auch in der F_2 oder in den folgenden Generationen eine mehr oder weniger grosse Anzahl von Individuen, deren Dornendichte sehr verschieden ausfällt. Da aber die Dichte der Fruchtdornen nicht nur individuell, sondern auch innerhalb der Früchte eines und desselben Individuums sehr variationsfähig ist, ist

ein solcher Schluss nicht ohne weiters zulässig. Ich habe mich deshalb bischer nur auf den Unterschied zwischen Dornigkeit und Nichtdornigkeit beschränkt, ohne die Dornendichte zu berücksichtigen. In Folgendem aber möchte ich diese Frage der Dornendichte eingehender behandeln.

Ein genauerer Vergleich der F_1-Pflanzen mit der entsprechenden P-Pflanze zeigt, 1) dass die Dornendichte der F_1-Pflanzen im allgemeinen mehr oder weniger schwächer ist, 2) dass die Dornen der F_1-Pflanzen gern in den mittleren Zonen der Fruchtkarpellen lokalisiert sitzen, während sie an der P-Pflanze fast gleichmässig auf die ganze Oberfläche der Früchte verteilt sind, und 3) dass alle Früchte an einem Blütenstand der P-Pflanze eine beinahe gleiche Dornendichte zeigen, was aber bei den F_1-Pflanzen nicht der Fall ist. Setzte man nun diese drei Punkte als Unterschiedsmerkmale zwischen homozygoten und heterozygoten dornigen Pflanzen voraus und zählt man diese beiden getrennt, so erhält man z. B. die folgenden Ergebnisse:

a) Reine Kultur der dornigen Pflanzen (1918):

Zahl der für künstliche Selbstbestäubung verwendeten Pflanzen	Zahl der Nachkommen			
	Summe	Anscheinend homozygot-dornig	Anscheinend heterozygot-dornig	Nichtdornig
6	340	340	0	0

b) F_1-Kultur (1918):

Zahl der für Kreuzung verwendeten Pflanzenpaaren	Zahl der F_1			
	Summe	Anscheinend homozygot-dornig	Anscheinend heterozygot-dornig	Nichtdornig
6	127	0	127	0

c) F_2-Kultur (1918):

Zahl der für künstliche Selbstbestäubung verwendeten F_1-Pflanzen	Zahl der F_2			
	Summe	Anscheinend homozygot-dornig	Anscheinend heterozygot-dornig	Nichtdornig
17	1706	438	840	428
(Im Verhältnis:	4	1,03	1,97	1,00)

Daraus scheint hervorzugehen, dass die F_1-Pflanzen tatsächlich intermediär sind und das spaltungsverhältnis bezüglich der Dornig-

keit 1 : 2 : 1 ist. Aber die hier benutzte Unterscheidungsmethode ist nicht zuverlässig genug, weil die vorausgesetzten drei Unterschiedsmerkmale, besonders für unerfahrene Augen, nicht immer klar zum Vorschein kommen. Daher versuchte ich es mit einer Zählung der Dornen einzelner Früchte.

Tatsächlich war die Anzahl der Dornen der einzelnen Früchte bei den F_1-Pflanzen meistens, aber nicht immer kleiner als bei der P-Pflanze, wie das z. B. aus der Tabelle I, 1 ersichtlich ist. An den Früchten der F_2-Pflanzen treten verschiedene ineinander übergehende Zahlenwerte hervor, sodass man keine sichere Grenze zwischen homozygoten und heterozygoten Pflanzen finden kann (vgl. Tabelle I, 2 und I, 3). Berechnet man aber das arithmetische Mittel* der Dornenzahl einzelner Pflanzen, so kann man jene beiden weit besser voneinander unterscheiden. Die Nachkommen, welche durch künstliche Selbstbestäubung von einer homozygoten dornigen Pflanze gewonnen wurden, zeigen alle einen der Elternpflanze nahe liegenden Mittelwert der Dornenzahl (vgl. Tabelle II, 1-5). Dagegen ist der Mittelwert der Dornenzahl bei den F_1-Pflanzen meistens halb so gross, als der P-Pflanze, obwohl die Variationsbreite des Mittelwertes ziemlich beträchtlich ist (vgl. Tabelle II, 6-14). Die Variationskurven der Mittelwerte sind sowohl bei den Pflanzen der reinen Kultur, als auch bei den F_1-Pflanzen stets eingipflig, was aus der Tabelle II, 1-14 leicht ersichtlich ist. Ganz anders ist es mit den Variationskurven des Mittelwertes an den F_2-Pflanzen; hier sieht man immer mehr oder weniger ausgeprägt zweigipflige Kurven, wie es z. B. aus der Tabelle II, 15-24 ersichtlich ist. Es liegt nahe anzunehmen, dass der erste Teil dieser Kurve von homozygoten Individuen und der zweite von heterozygoten gebildet wirt. Tatsächlich sitzt dieser erste Teil annähernd in der Lage der Variationskurven der homozygoten dornigen Pflanzen in reiner Kultur und der zweite Teil ebenso in der Lage der Variationskurven der F_1-Pflanzen. Als typische Beispiele seien hier No. 18 und 23 der Tabelle II angeführt. Bei diesen beiden Fällen ist der erste Teil getrennt von dem zweiten (Fig. 1 und 2), und das Zahlenverhältnis der Individuen in diesen beiden Kurventeilen ist das Folgende:

---

* Als Mittelwert der Dornenzahl einer Pflanze ist meist derjenige der Früchte in dem zuerst entwickelten Blütenstand der Pflanze angegeben.

Tabelle

	Untersuchte Pflanzen			**Zahl der Früchte,**									
	Generation	Abstammung	Zahl	155	150	145	140	135	130	125	120	115	110
1.	P	C_3	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	F_1	$C_3 \times g_3$	26	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	P	C_3	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1
	F_1	$a_3 \times C_3$	25	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	P	G_1	1	1	1	4	2	6	10	10	8	2	...
	F_1	$G_1 \times a_3$	44	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
2.	P	F_2	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	F_1	$F_2 \times g_2$	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	F_2	$(F_2 \times g_2)_1$	1	...	...	...	...	...	...	...	1	2	2
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	..	...	2
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	..	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	..	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	135	...	...	...	...	...	...	..	2	4	8
3.	P	E_2	1	...	...	...	...	...	...	...	...	1	1
	F_1	$F_2 \times g_2$	1	...	...	...	...	...	..	...	...	...	...
	F_2	$(E_2 \times g_2)_1$	1	...	...	...	...	...	...	...	...	2	2
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	..	1
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
	,,	,,	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	—
	,,	,,	135	...	...	...	...	...	...	...	...	4	13

I.

deren Dornenzahl ist																	
105	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35	30	25	20
1	0	6	15	25	15	6	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	1	3	9	15	39	79	75	30	10	...	...
4	2	11	7	6	7	3	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	1	0	1	1	5	11	38	64	75	63	19	5	1	1
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
1	5	8	17	58	90	118	71	29	12	2	2	...	...	...	...	...	...
...	6	4	3	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	1	4	7	18	13	14	2	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
1	2	0	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	2	4	1	3	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	1	2	3	2	5	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	1	0	3	2	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	2	5	2	3	1	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	1	1	2	2	1	4	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	2	...	...	...
19	39	50	63	44	35	19	72	125	146	90	85	25	15	2	...	...	...
3	1	1	0	1	2	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	1	1	1	8	4	9	13	12	3	...	...	...	...	...
2	1	1	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
1	4	3	9	10	7	...	.	...	...	...	..	...	...	...	...	...	...
...	...	...	2	6	2	3	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	1	4	5	4	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	1	1	0	2	2	9	7	5	1	...	...	...	...	...	..
...	...	...	...	...	...	...	...	...	2	6	11	3	...	..	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	5	6	3	2	1	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	1	1	2	5	4	1	1
22	41	58	89	96	63	56	76	131	155	181	145	97	46	23	13	2	1

Tabelle

	Grosseltern		Eltern		Nach-							
Nummer	Abstammung	Mittelwert d. Dornenzahl	Abstammung	Mittelwert d. Dornenzahl	Abstammung	Totalzahl	Zahl der Individuen, 155	150	145	140	135	130
1	C_2	...	C_3	85	C_4	29	...	...	...	...	...	...
2	C_2	...	C_3	90	C_4	31	...	...	...	...	...	...
3	E_2	97	E_3	96	E_4	37	...	...	...	...	...	...
4	E_2	97	E_3	88	E_4	19	...	...	...	...	...	...
5	G	...	G_1	130	G_2	29	1	2	1	4	6	9
6	A_1	...	A_2	90	$A_2 \times g_2$	7	...	...	...	...	...	...
7	F_1	...	F_2	97	$F_2 \times g_2$	9	...	...	...	...	...	...
8	E_1	...	E_2	99	$E_2 \times g_2$	8	...	...	...	...	...	...
9	C_2	...	C_3	85	$C_3 \times g_3$	26	...	...	...	...	...	...
10	E_2	97	E_3	88	$E_3 \times g_3$	12	...	...	...	...	...	...
11	C_2	...	C_3	90	$c_3 \times C_3$	12	...	...	...	...	...	...
12	C_2	...	C_3	90	$a_3 \times C_3$	25	...	...	...	...	...	...
13	G	...	G_1	130	$G_1 \times a_3$	44	...	...	...	...	...	...
14	G	...	G_1	130	$a_3 \times G_1$	8	...	...	...	...	...	...
15	A_2	90	$A_2 \times g_2$	47	$(A_2 \times g_2)_1$	58	...	...	...	...	...	...
16	A_2	90	$A_2 \times g_2$	50	$(A_2 \times g_2)_1$	60	...	...	...	...	...	...
17	F_2	97	$F_2 \times g_2$	61	$(F_2 \times g_2)_1$	94	...	...	...	...	...	...
18	F_2	97	$F_2 \times g_2$	59	$(F_2 \times g_2)_1$	135	...	...	...	...	...	...
19	F_2	97	$F_2 \times g_2$	58	$(F_2 \times g_2)_1$	79	...	...	...	...	...	...
20	E_2	99	$E_2 \times g_2$	56	$(E_2 \times g_2)_1$	77	...	...	..	...	...	...
21	E_2	99	$E_2 \times g_2$	58	$(E_2 \times g_2)_1$	85	...	...	...	...	...	...
22	E_2	99	$E_2 \times g_2$	50	$(E_2 \times g_2)_1$	249	...	...	...	...	...	...
23	E_2	99	$E_2 \times g_2$	58	$(E_2 \times g_2)_1$	135	...	...	...	...	...	...
24	E_2	99	$E_2 \times g_2$	68	$(E_2 \times g_2)_1$	83	...	...	...	...	...	...

II.

kommen

deren Mittelwert der Dornenzahl ist

125	120	115	110	105	100	95	90	85	80	75	70	65	60	55	50	45	40	35
...	...	1	1	3	4	8	6	6	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	2	1	2	4	7	7	5	2	1	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	1	0	4	7	13	8	4	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	1	0	0	2	8	3	5	...	...	...	...	...	...	...	...	...
1	3	2	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	2	1	2	2	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	1	0	4	3	...	...	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	0	2	3	1	1	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	4	1	12	6	2
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	4	4	3	1
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	3	4	4	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	1	1	8	11	2	1
...	...	...	...	...	...	...	3	4	14	14	7	1	1	...	...	.	...	...
...	...	...	...	...	...	...	...	...	1	1	0	0	2	3	1	...	...	...
...	...	...	2	2	2	1	3	4	1	1	2	7	9	12	5	6	0	1
...	...	...	2	0	2	6	2	2	2	1	3	7	9	12	8	1	3	...
...	...	...	...	2	2	5	7	7	5	2	5	8	8	20	11	9	2	1
...	...	1	0	1	8	12	11	9	4	0	10	19	29	18	11	1	0	1
...	...	...	...	2	5	9	10	4	1	7	7	13	10	5	5	0	0	1
...	...	...	3	3	3	5	8	8	5	2	4	13	9	7	6	1	...	...
...	...	...	...	...	3	8	8	4	2	3	4	13	20	10	9	1	...	...
...	...	...	3	4	5	18	8	6	5	6	11	23	30	23	5	2	...	...
...	...	...	2	2	4	7	19	10	0	5	8	18	19	19	12	6	3	1
...	...	...	1	3	3	7	5	6	4	4	8	9	17	10	5	1	...	...

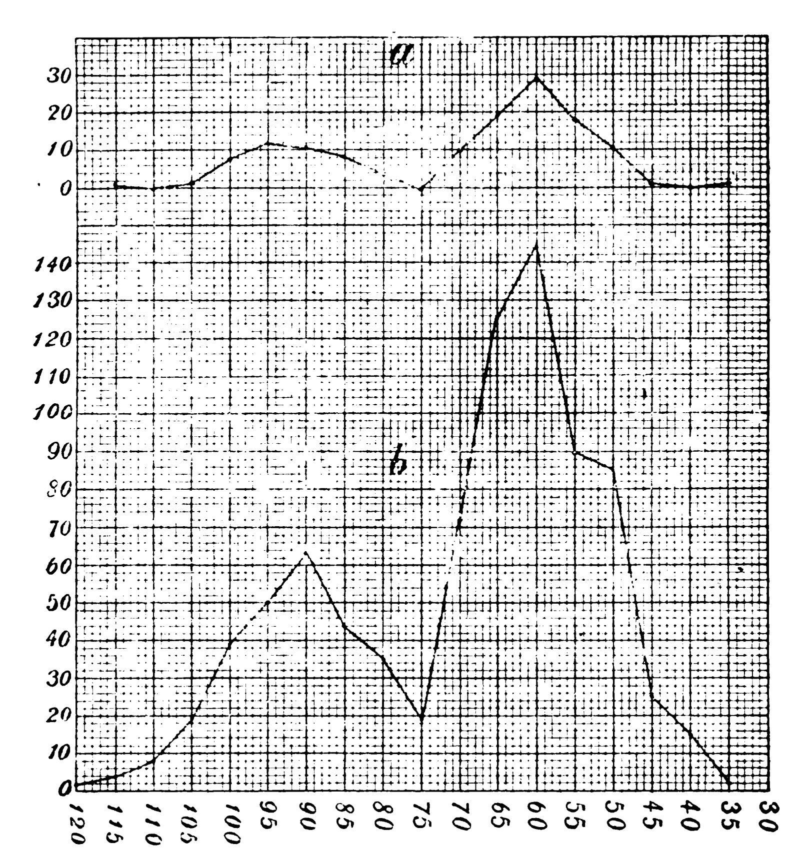


Fig. I. a. Variationskurve des Mittelwertes der Dornenzahl, b. dieselbe der Dornenzahl an den F_2-Pflanzen (No. 18 der Tabelle II und No. 2 der Tabelle I).

	Zahl der Individuen		
	im ersten Kurventeil	im zweiten Kurventeil	Verhältnis zwischen den beiden
No. 18 der Tabelle II	46	89	1,02 : 1,98
No. 23 der Tabelle II	44	91	0,98 : 2,02
Summe	90	180	1,00 : 2,00

Es sind also unter im ganzen 270 dornigen Individuen 90 vermutlich homozygote und 180 heterozygote, sodass das Zahlenverhältnis zwischen diesen beiden hier genau 1 : 2 ist. Berechnet man nun den Totalmittelwert der Dornenzahl der Individuen im ersten bez. zweiten Kurventeile, so sieht man, dass der erste beinahe mit dem Mittelwert der Grosseltern-Pflanze (P)

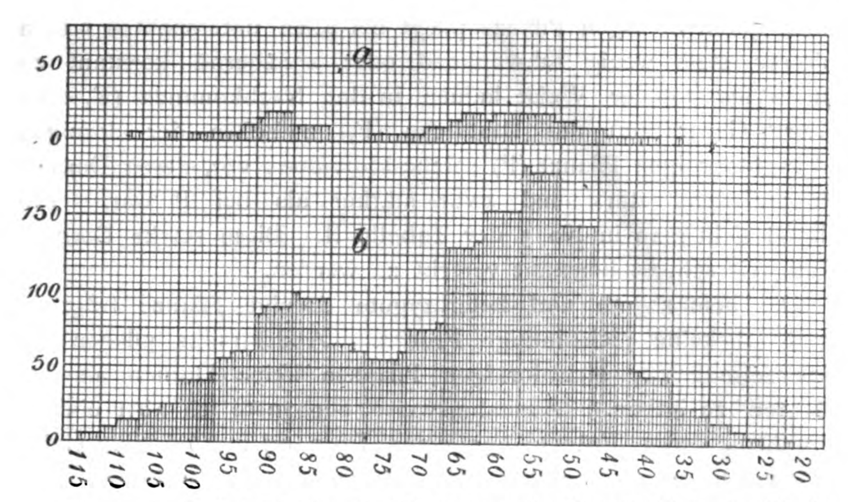


Fig. 2. a. Variationskurve des Mittelwertes der Dornenzahl, b. dieselbe der Dornenzahl an den F_2-Pflanzen (No. 23 der Tabelle II und No. 3 der Tabelle I).

und der zweite mit demjenigen der Eltern-Pflanze (F_1) übereinstimmen, nämlich.

	Mittelwert der Dornenzahl			
	der P-Pflanze	der F_1-Pflanze	der F_2-Pflanzen	
			im ersten Kurventeil	im zweiten Kurventeil
No. 18	97	59	92,07	52,42
No. 23	99	58	96,70	58,41

Es ist also mit aller Wahrscheinlichkeit dahin zu schliessen, dass die dornigen F_2 - Pflanzen in den homozygoten und heterozygoten Formen im Zahlenverhältnis 1 : 2 auftreten, m. a. W. dass man unter sorgfältiger Beobachtung schon äusserlich die homozygoten und heterozygoten Formen voneinander unterscheiden kann. Dann ist die Spaltungsformel in den F_2 - Pflanzen 1 dorning : 2 intermediärdornig : 1 nichtdornig.

Aus dem Vorhergesagten ergibt sich 1) dass die Dornigkeit der Fruchtkapseln von *Ricinus communis* über die Nichtdornigkeit dominiert, indessen ist dieses Dominieren kein absolutes. 2) dass die heterozygoten Pflanzen intermediäre Formen darstellen und 3) dass die Spaltungsformel in F_2 1 : 2 : 1 ist.

Es seien anhangsweise hier noch einige von mir beobachteten, merkwürdige Tatsachen hinzugefügt. Die Dornendichte einer

homozygoten dornigen Pflanze pflegt bei allen untersuchten reinen Kulturen stets wenig schwankend oder annähernd konstant zu sein. Aber seltener Weise kamen in den Nachkommen (F_2 oder weitere Generation) des Bastardes (F_1) zwischen der dornigen und nichtdornigen Pflanze (P) solche Individuen vor, deren Dornigkeit auffallend stark und zwar stärker als bei P war. Ein Beispiel sieht man in No. 5 der Tabelle II. Diese starke Dornendichtigkeit scheint konstant vererbt zu werden.

Die homozogote und heterezygote dornige Pflanze trägt in der Regel keine nichtdornige Frucht. Andererseits pflegen die Nachkommen der nichtdornigen Pflanzen keine Dornen an den Früchten zu haben. Ausnahmsweise begegnete ich aber einigen Individuen, deren Früchte nur einen Dorn oder höchstens einige Dornen auf einer beschränkten Partie trugen, während alle anderen Früchte in demselben und anderen Blütenständen ganz dornlos waren. Ferner fand ich einmal (in 1918) eine intermediär dornige Pflanze (F_2) mit einem Blütenstand, in welchem eine Frucht ganz dornlos war und eine andere nur 6 Dornen an einer Karpelle besass. Ich behalte mir vor, näher auf alle diese nur selten beobachteten Befunde einzugehen, welche weiterer Untersuchungen bedürfen.

Die vorliegende Arbeit war schon Ende 1918 abgeschlossen, als ich noch als Assistent am physiologischen Institut fungierte. Die Veröffentlichung derselben verspätete sich aber aus äusseren Gründen, teilweise durch meine Studienreise in's Ausland. Inzwischen ist ein Artikel von S. C. Harland* erschienen, welcher dieselbe Pflanze betrifft. Es freut mich sehr, dass seine Resultate bezügl. der Dornigkeit gut mit den meinigen übereinstimmen. Harland beschreibt aber nur, dass aus der Kreuzung zwischen dorniger und nichtdorniger Pflanze dornige F_1 entstehen, deren Früchte deutlich weniger Dornen tragen, als an den dornigen P-Pflanzen, und unterscheidet ferner in F_2 und anderen nur dornig und nichtdornig, gerade wie in meiner ersten Mitteilung.

Zum Schluss sei mir erlaubt, Herrn Prof. Makoto Ishihara, dem Vorstand der I. Abteilung des physiologischen Institutes, unter dessen Leitung ich diese Arbeit vollendete, meinen herzlichsten Dank für seine stetige Anregung und Hilfeleistung auszusprechen. Die Kosten der vorliegenden Untersuchung sind teilweise durch eine Unterstützung (an Prof. M. Ishihara)

* Journ. of Genetics Vol. 10, No. 3, P. 210, 1920.

seitens des Kultusministeriums aus dem „Fonds zur Förderung der Naturwissenschaften" gedeckt worden.

Protokolle:

I. Reine Kulturen.

	Kultur in 1917		Kultur in 1918	
	Abstammung:	Zahl:	Abstammung:	Zahl:
Dornig	A_3	60 (aus 1 A_2-Individuum)	A_4	61 (aus 1 A_3-Individuum)
	C_3	129 (aus 3 C_2-Individuen)	C_4	139 (aus 2 C_3-Individuen)
	E_3	161 (aus 4 E_2-Individuen)	E_4	80 (aus 2 E_3-Individuen)
	F_3	77 (aus 3 F_2-Individuen)	F_4	60 (aus 2 F_3-Individuen)
Summe		**427**		**340**
Nicht-dornig	a_3	16 (aus 1 a_2-Individuum)	a_4	17 (aus 1 a_3-Individuum)
	c_3	443 (aus 4 c_2-Individuen)	c_4	25 (aus 1 c_3-Individuum)
	e_3	131 (aus 1 e_2-Individuum)	e_4	25 (aus 1 e_3-Individuum)
	f_3	244 (aus 3 f_2-Individuen)	f_4	155 (aus 3 f_3-Individuen)
	g_3	74 (aus 2 g_2-Individuen)	g_4	94 (aus 1 g_3-Individuum)
Summe		**908**		**316**

II. F_1-Kulturen.

	Kultur in 1917		Kultur in 1918	
	Abstammung:	Zahl:	Abstammung:	Zahl:
Dornig × Nicht-dornig	$A_2 \times g_2$	30 (aus 1 Paar)	$C_3 \times g_3$	26 (aus 1 Paar)
	$F_2 \times g_2$	33 (aus 1 Paar)	$E_3 \times g_3$	12 (aus 1 Paar)
	$E_2 \times g_2$	34 (aus 1 Paar)	$G_1{}^* \times a_3$	44 (aus 1 Paar)
Summe		**97**		**82**
Nicht-dorning × Dornig	$g_2 \times F_2$	32 (aus 1 Paar)	$c_3 \times C_3$	12 (aus 1 Paar)
			$a_3 \times C_3$	25 (aus 1 Paar)
			$a_3 \times G_1$	8 (aus 1 Paar)
Summe		**32**		**45**

* Ich bezeichnete eine sehr dicht dornige Pflanze mit G, welche ich durch künstliche Selbstbestäubung einer (C×c)-Pflanze (F_1) bekam. G_1 bedeutet also eine Pflanze, die durch künstliche Selbstbestäubung aus einer G-Pflanze gewonnen wurde.

III. F_2-Kulturen.

a) Künstliche Selbstbestäubung von Dornig × nichtdornig-Individuen.

Kultur in	Für Selbstbestäubung verwendete F_1-Pflanzen		Zahl der F_2-Individuen		
	Abstammung:	Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
1917	$(E_1 \times e_1)$	3	520	373	147
1918	$(A_2 \times g_2)$	2	160	118	42
	$(F_2 \times g_2)$	7	669	481	188
	$(E_2 \times g_2)$	6	718	556	162
Summe		**18**	**2067**	**1528**	**539**

b) Künstliche Selbstbestäubung von Nichtdornig × dornig-Individuen.

Kultur in	Für Selbstbestäubung verwendete F_1-Pflanzen		Zahl der F_2-Individuen		
	Abstammung:	Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
1917	$(a_1 \times F_1)$	3	419	315	104
1918	$(g_2 \times F_2)$	2	159	123	36
Summe		**5**	**578**	**438**	**140**

IV. F_3-Kulturen.

a) Nachkommen aus den Dornig × nichtdornig-F_1-Pflanzen.

Kultur in	Für Selbstbestäubung verwendete F_2-Pflanzen			Zahl der F_3-Individuen.		
	Abstammung:	F_1 F_2	Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
1917	$(C \times c)_1$*	▲→△**	4	89	89	0
		▲→▲	11	553	417	136
		▲→○	6	305	0	305
1917	$(C \times g)_1$	▲→△	1	59	59	0
		▲→▲	3	271	199	72
		▲→○	2	97	0	97
1917	$(E \times a)_1$	▲→▲	6	419	306	113
		▲→○	3	140	0	140

* $(C \times c)_1$, $(C \times g)_1$ u. a. bedeuten die durch Selbstbestäubung erhaltenen Nachkommen von $(C \times c)$-, $(C \times g)$- u. a. Pflanzen (F_1).

** △ = Homozygote dornige Pflanzen, ▲ = Heterozygote dornige Pflanzen, ○ = Nichtdornige Pflanzen.

1917 (E × e)₁	▲→△	1	65	65	0
	▲→▲	5	270	190	80
	▲→○	4	309	0	309
1918 (E_1 × e_1)₁	▲→▲	2	71	56	15
Summe	▲→△	**6**	**213**	**213**	**0**
	▲→▲	**27**	**1584**	**1168**	**416**
	▲→○	**15**	**854**	**0**	**854**

b) Nachkommen aus den Nichtdornig × dornig-F_1-Pflanzen.

Kultur in	Für Selbstbestäubung verwendete F_2-Pflanzen		Zahl der F_3-Individuen		
	Abstammung: F_1 F_2	Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
1917 (c × C)₁	▲→△	2	229	229	0
	▲→▲	4	123	89	34
	▲→○	4	163	0	163
1917 (g × C)₁	▲→△	2	137	137	0
	▲→▲	2	135	101	34
	▲→○	3	171	0	171
1917 (f × F)₁	▲→△	2	57	57	0
	▲→▲	2	169	126	43
	▲→○	5	181	0	181
1918 (a_1 × E_1)₁	▲→▲	3	187	153	34
Summe	▲→△	**6**	**423**	**423**	**0**
	▲→▲	**11**	**614**	**469**	**145**
	▲→○	**12**	**515**	**0**	**515**
Im ganzen	▲→△	**12**	**636**	**636**	**0**
	▲→▲	**38**	**2198**	**1637**	**561**
	▲→○	**27**	**1369**	**0**	**1369**

V. F_4-Kulturen (in 1918).

	Für Selbstbestäubung verwendete F_3-Pflanzen		Zahl der F_4-Individuen		
	Abstammung: F_1 F_2 F_3	Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
(C × c)₂	▲→△→△	3	382	382	0
	▲→○→○	2	87	0	87
	▲→▲→△	3	64	64	0
	▲→▲→▲	3	252	188	64
	▲→▲→○	2	459	2	457

$(f \times F)_2$	▲→△→△	4	208	208	0
	▲→○→○	2	34	0	34
Summe	▲→△→△	**7**	**590**	**590**	**0**
	▲→○→○	**4**	**121**	**0**	**121**
	▲→▲→△	**3**	**64**	**64**	**0**
	▲→▲→▲	**3**	**252**	**188**	**64**
	▲→▲→○	**2**	**459**	**2**	**457**

VI. Kulturen der Nachkommen aus den ruckbastardierten Pflanzen.

A. Kulturen in 1917.

a) Nachkommen der Pflanzen aus der Kreuzung zwischen F_1 und dorniger Pflanze.

Für Selbstbestäubung verwendete Pflanzen			Zahl der Nachkommen		
Abstammung: *		Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
$(E_1 \times (E \times e))$	(△×▲)△	3	278	278	0
	(△×▲)▲	1	89	63	26
$(C_1 \times (C \times c))$	(△×▲)△	2	275	275	0
	(△×▲)▲	2	216	160	56
$((E \times e) \times E_1)$	(▲×△)△	3	562	562	0
	(▲×△)▲	4	487	361	126
$(A_1 \times (g \times A))$	(△×▲)△	2	611	611	0
$((g \times A) \times A_1)$	(▲×△)△	2	210	210	0
Summe	△	**12**	**1936**	**1936**	**0**
	▲	**7**	**792**	**584**	**208**

b) Nachkommen der Pflanzen aus der Kreuzung zwischen F_1 und einer nichtdornigen Pflanze.

Für Selbstbestäubung verwendete Pflanzen			Zahl der Nachkommen		
Abstammung:		Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
$(g_1 \times (C \times g))$	(○×▲)▲	1	59	46	13
	(○×▲)○	3	535	0	535
$((C \times c) \times C_1)$	(▲×○)▲	3	236	179	57
	(▲×○)○	4	396	0	396

* (△×▲)△ bedeutet △(dornige)-Pflanzen, welche aus △×▲ stammen.

$((C \times g) \times g_1$	(▲ × ○)○	2	372	0	372
$((E \times a) \times a_1)$	(▲ × ○)▲	3	342	259	83
	(▲ × ○)○	2	84	0	84
$(f_1 \times (f \times F))$	(○ × ▲)▲	2	168	129	39
	(○ × ▲)○	4	222	0	222
$((c \times C) \times c_1)$	(▲ × ○)▲	2	73	51	22
	(▲ × ○)○	4	132	0	132
Summe	▲	**11**	**878**	**664**	**214**
	○	**19**	**1741**	**0**	**1741**
Im ganzen	△	**12**	**1936**	**1936**	**0**
	▲	**18**	**1670**	**1248**	**422**
	○	**19**	**1741**	**0**	**1741**

B. Kulturen in 1918.

	Für Selbstbestäubung verwendete Pflanzen		Zahl der Nachkommen		
	Abstammung:	Zahl:	Summe:	Dornig:	Nichtdornig:
$(C_1 \times (C \times c))$	(△ × ▲)△ → △	3	176	176	0
	(△ × ▲)▲ → △	2	55	55	0
	(△ × ▲)▲ → ▲	1	26	18	8
	(△ × ▲)▲ → ○	1	23	0	23
$((C \times c) \times C_1)$	(▲ × ○)○ → ○	1	52	0	52
	(▲ × ○)▲ → △	1	27	27	0
	(▲ × ○)▲ → ▲	1	26	21	5
	(▲ × ○)▲ → ○	1	21	0	21
Im ganzen	△ → △	**3**	**176**	**176**	**0**
	○ → ○	**1**	**52**	**0**	**52**
	▲ → △	**3**	**82**	**82**	**0**
	▲ → ▲	**2**	**52**	**39**	**13**
	▲ → ○	**2**	**44**	**0**	**44**

大正十二年三月廿八日印刷
大正十二年三月三十日發行

編纂兼發行者
九州帝國大學醫學部

印刷所
東京市京橋區西紺屋町二十七番地
株式會社秀英舍

印刷者
東京市京橋區西紺屋町二十七番地
佐久間衡治

